



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

NEUROPATÍA ÓPTICA POR INFLIXIMAB.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.

*TRABAJO DE FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”*

UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE
VALENCIA “San
Vicente Mártir”

Presentado por:
LEIRE LARRAZA LORENZO

Tutora:
Dra. ISABEL ESTURI NAVARRO

Curso académico
2020 – 2021

Valencia,
10 de mayo de 2021

AGRADECIMIENTOS Y RECONOCIMIENTOS

La presente revisión de la bibliografía pudo ser llevada a cabo gracias a la colaboración, apoyo y sobre todo paciencia de muchas personas.

En primer lugar, quisiera agradecer a la Dra. Isabel Esturi Navarro, tutora de este trabajo, su dedicación, amabilidad, accesibilidad y toda la atención, asesoramiento, orientación científica y ayuda que me ha prestado.

Además, quiero agradecer a mis padres Martín y Marian, el apoyo incondicional y cariño que me han brindado, no solo durante la realización de este trabajo sino en todo momento.

Me gustaría realizar una mención especial a mi madre, Marian, no solo por su inestimable ayuda técnica ofimática, sino por su ayuda y compañía para haber llegado hasta aquí.

A la Universidad y al profesorado, por proporcionarme la formación adecuada para mi futuro profesional.

Por último, a Javi, a Carlos y a las demás personas que me rodean y me impulsan a conseguir todo aquello que me hace feliz.

ÍNDICE

1.	ABREVIATURAS	8
2.	RESUMEN	10
3.	ABSTRACT	11
4.	INTRODUCCIÓN	12
4.1.	NEURITIS ÓPTICA	12
4.1.1.	DEFINICIÓN	12
4.1.2.	EPIDEMIOLOGÍA	12
4.1.3.	ETIOLOGÍA	13
4.1.4.	CLÍNICA	15
4.1.5.	DIAGNÓSTICO	16
4.1.6.	TRATAMIENTO	19
4.1.7.	EVOLUCIÓN	20
4.2.	FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF-A)	20
4.3.	FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL TNF-A	22
4.3.1.	TIPOS Y MECANISMO DE ACCIÓN	22
4.3.2.	USOS CLÍNICOS DE LOS BLOQUEADORES DEL TNF-A	23
4.3.3.	EFFECTOS ADVERSOS DE LOS BLOQUEADORES DEL TNF-A	23
4.3.4.	EFFECTO DE LA TERAPIA ANTI TNF-A EN LA DESMIELINIZACIÓN DEL SNC	24
4.3.5.	INFLIXIMAB	25
4.3.5.1.	MECANISMO DE ACCIÓN	26
4.3.5.2.	REACCIONES ADVERSAS	27
5.	JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	29
6.	HIPÓTESIS	30
7.	OBJETIVOS	31
7.1.	OBJETIVO PRINCIPAL	31
7.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	31
8.	MATERIAL Y MÉTODOS	32
8.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	34
8.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	35
8.3.	CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS	35
8.4.	PROCESO DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN	39
8.5.	BIBLIOGRAFÍA PARA REVISIÓN	40
9.	RESULTADOS	41

9.1. CASO CLÍNICO	41
9.2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	55
10. DISCUSIÓN	73
11. CONCLUSIÓN	79
12. BIBLIOGRAFÍA	80
ANEXO 1. BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	84
ANEXO 2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE LOS CASOS CLÍNICOS	91
ANEXO 3. CONCLUSIONES DE LA BIBLIOGRAFÍA	96
ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO	102
ANEXO 5. COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN	103
ANEXO 6. PÓSTER DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO	104

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Imagen de fondo de ojo ⁽⁷⁾	16
Figura 2: Campimetría.....	16
Figura 3: PEV obtenidos con estimulación con destello monocular.	17
Figura 4: Tomografía de coherencia óptica de la CNFR.	18
Figura 5: Resonancia magnética.....	19
Figura 6: Papel de los TNF- α en proceso de AR	21
Figura 7: Mecanismo de acción de los TNF- α ⁽¹⁵⁾	23
Figura 8: Infliximab.....	26
Figura 9: Retinografía OD papila con discreta palidez temporal 2017. Caso clínico ...	44
Figura 10: OCT Nervio Óptico OD adelgazamiento de CFNR 2017. Caso clínico.....	45
Figura 11: OCT OI normal 2017. Caso clínico.....	45
Figura 12: CV OD escotoma 2017. Caso clínico.....	46
Figura 13: CV OI normal 2017. Caso clínico	47
Figura 14: PEV OD y OI 2017. Caso Clínico	48
Figura 15: PEV 2018. Caso clínico.....	53
Figura 16: OCT OD: progresión en pérdida de CFNR 2020. Caso clínico	49
Figura 17: Progresión pérdida de CFNR OD medida con OCT 2020. Caso clínico.....	49
Figura 18: OCT OI normal 2020. Caso clínico.....	50
Figura 19: OCT OD células ganglionares 2020. Caso clínico.....	50
Figura 20: CV OD escotomas 2019. Caso clínico.....	51
Figura 21: CV OI normal 2019. Caso clínico	52

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Abreviaturas utilizadas en el texto.....	8
Tabla 2: Diagnóstico diferencial de la NO ⁽³⁾	14
Tabla 3: Distribución de las casos de NO según grupo diagnóstico ⁽⁴⁾	14
Tabla 4: Niveles de evidencia CBEM ⁽²³⁾	36
Tabla 5: Grados de recomendación ⁽²³⁾	37
Tabla 6: Pacientes y publicación de los artículos seleccionados.	56
Tabla 7: Evolución de los casos clínicos.	59
Tabla 8: Distribución de casos A3 según EII, fármaco y recuperación.....	61
Tabla 9: Datos de pacientes del A3, según medicados o no por Anti TNF- α	62
Tabla 10: Datos de los pacientes del A4.	64
Tabla 11: Asociación del tipo de fármaco con la Uveitis.	66
Tabla 12: Efectos adversos según el Anti TNF- α	68
Tabla 13: Casos de efectos adversos por tipo Anti TNF- α	69
Tabla 14: Estado final del paciente de cada caso clínico.....	70
Tabla 15: Tabla de resultados en Pubmed/MEDLINE.....	85
Tabla 16: Tabla de resultados en Web Of Science. FECYT.....	86
Tabla 17: Búsquedas referenciales y selección.....	88
Tabla 18: Clínica de los casos clínicos de los artículos.	91
Tabla 19: Conclusiones de cada artículo revisado.	96

ÍNDICE DE DIAGRAMAS

Diagrama 1. Proceso de búsqueda, filtro y selección de bibliografía.	39
--	----

1. ABREVIATURAS

Tabla 1: Abreviaturas utilizadas en el texto. *Elaboración propia.*

APs	Artritis Psoriásica
AR	Artritis Reumatoide
AV	Agudeza Visual
BHE	Barrera Hematoencefálica
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
CCGR	Capa de Células Ganglionares de la retina
CEBM	Centre for Evidence-Based Medicine
CFN	Capa de Fibras Nerviosas
CFNR	Capa de Fibras Nerviosas de la retina
Cmax	Concentración Máxima
CNS	Central Nervous System
CSIC	Consejo Superior de Investigaciones Científicas
CU	Colitis Ulcerosa
CV	Campo Visual
DMARD	Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
DPAR	Defecto pupilar aferente relativo
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DOI	Digital Object Identifier
EA	Espondilitis Anquilosante
EC	Enfermedad de Crohn
EC	Estudio Clínico
ECG	Electrocardiograma
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
EM	Esclerosis Múltiple
EMRR	Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente
FEYCT	Fundación Española para la Ciencia y Tecnología
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
FO	Fondo de Ojo
GCL	Capa de Células Ganglionares de la Retina
HON	Health On the Net
IBECS	Índice Bibliográfico Español en Ciencias de La Salud
IFX	Infliximab
IgG	Inmunoglobulina G
Il6	Interleucina 6
Kg	Kilogramo
MeSH	Medical Subject Headings
mg	Miligramo
MS	Multiple Sclerosis
NO	Neuritis Óptica
NOIA	Neuropatía Óptica Isquémica Anterior
Nr	Normal
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
OD	Ojo Derecho
OI	Ojo Izquierdo

PCR	Proteína C Reactiva
PEV	Potenciales Evocados Visuales
Q1	Cuartil 1
Q4	Cuartil 4
RM	Resonancia Magnética
RNFL	Capa de Fibras Nerviosas de la retina
SCI	Science Citation Index
SciELO	Scientific Electronic Library Online
SNC	Sistema Nervioso Central
SJR	Scimago Journal Rank
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
WOK	Web Of Knowledge
WOS	Web Of Science

2. RESUMEN

Objetivos: Se trata de realizar una revisión bibliográfica sobre la etiología, epidemiología, clínica, diagnóstico, tratamiento y evolución, de la NO como fenómeno adverso del uso de Infliximab a partir de un caso clínico diagnosticado y tratado en el Hospital Arnau de Vilanova en Valencia.

Material y Métodos: Realizamos una selección bibliográfica sobre la NO en pacientes tratados con Infliximab u otros fármacos Anti TNF- α , buscamos en *Pubmed/MEDLINE*, *WOS* o *Google Académico* y seleccionamos ocho ensayos clínicos y revisiones de casos.

Resultados: Encontramos similitudes a nuestro caso en los síntomas de alteraciones visuales repentinas y resultados en pruebas funcionales como: OCT mostrando pérdida de fibras, CV escotomas y PEV. El tratamiento para la NO fue la Metilprednisolona tras interrumpir el tratamiento previo, sustituyéndolo en algunos casos por otro Anti TNF- α . La mayoría recuperaron total o parcialmente la visión y las NO revisadas se concluyeron como secundarias al Infliximab.

Conclusiones: Existen fundamentadas sospechas de que ciertos fármacos Anti TNF- α , incluido el Infliximab, producen efectos adversos desmielinizantes. Por ello, no conviene administrar esta farmacoterapia a pacientes con antecedentes o enfermedad desmielinizante.

La NO se describió como el efecto adverso desmielinizante más frecuente, sobre todo cuando no hay otras etiologías identificables y el Etanercept es el Anti TNF- α que más la produce. Tras la interrupción del tratamiento, la evolución suele ser favorable, pero si la detección es tardía, podría provocar una pérdida de visión irreversible.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, Enfermedades Desmielinizantes, Infliximab, Inhibidores del factor de Necrosis Tumoral, Neuritis Óptica, Neuropatía Óptica Tóxica⁽¹⁾.

3. ABSTRACT

Objectives: The aim of this study is to carry out a literature review on the aetiology, epidemiology, clinical, diagnosis, treatment, and evolution of optic neuritis as an adverse phenomenon of the use of Infliximab based on a clinical case diagnosed and treated at the Hospital Arnau de Vilanova in Valencia.

Material and methods: We conducted a literature review on ON in patients treated with anti-TNF- α drugs and Infliximab, searching the *Pubmed/MEDLINE*, *WOS* or *Google Scholar* databases. Eight clinical trial articles and case reviews were selected for analysis.

Results: We found similarities to our case in the symptoms of sudden visual disturbances and results in functional tests such as: OCT showing fibre loss, VF scotomas and VEP. The treatment for ON was methylprednisolone after interrupting the previous treatment, replacing it in some cases with another anti-TNF- α . Most of them fully or partially recovered their vision and the ON reviewed were concluded to be secondary to Infliximab.

Conclusions: There are well-founded suspicions that certain anti-TNF- α drugs, including Infliximab, have demyelinating adverse effects. Therefore, this drug therapy shouldn't be administered to patients with history or demyelinating disease.

ON was described as the most frequent demyelinating adverse effect, especially when there are no other identifiable aetiologies, and Etanercept is the Anti TNF- α agent that produces it most frequently. After treatment interruption, the evolution is usually favourable, but if detection is late, it may lead to irreversible vision loss.

Key words: Crohn Disease, Demyelinating Diseases, Infliximab, Optic Neuritis, Toxic Optic Neuropathy, Tumor Necrosis Factor Inhibitors⁽²⁾.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. NEURITIS ÓPTICA

4.1.1.DEFINICIÓN

La neuritis óptica (NO) consiste en una inflamación que afecta a uno o ambos nervios ópticos y es la causa más frecuente de pérdida visual aguda en adultos jóvenes⁽³⁾. Generalmente, el pronóstico visual es bueno, pero puede que algunos pacientes desarrollen más adelante otras patologías como Esclerosis Múltiple ya que la Neuritis Óptica se asocia con enfermedades desmielinizantes.

Respecto a la localización de la inflamación, si ésta es anterior, recibe el nombre de Papilitis, en cuyo caso, en el fondo de ojo podríamos encontrar edema, siendo su etiología muy extensa, desde Neuritis Óptica Idiopática, infecciones víricas, Herpes Zoster o inflamaciones intraoculares, entre otras. Si, por el contrario, la zona afectada fuera posterior, se denomina Neuritis óptica Retrobulbar, donde la apariencia del disco óptico es normal y la causa más frecuente es la enfermedad desmielinizante, de hecho, es la Neuritis Óptica más común en los adultos con Esclerosis Múltiple.

4.1.2.EPIDEMIOLOGÍA

La Neuritis Óptica es una patología que ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en hombres (3:1), afecta sobre todo a adultos jóvenes (entre la segunda y cuarta década) y tiene una incidencia en 5 de cada 100.000 habitantes.

En niños suele aparecer después de una infección viral y en pacientes mayores de 50 años, el daño del nervio óptico se asocia muy frecuentemente a isquemia.

En un estudio bibliográfico exhaustivo sobre la epidemiología de la neuritis óptica en Corea del Sur con una muestra de 44.700.564 individuos, 531 pacientes pediátricos (50,7% mujeres) y 7.183 adultos (53,3% mujeres) fueron identificados con neuritis óptica⁽⁴⁾.

4.1.3.ETIOLOGÍA

La neuritis óptica típica se suele asociar al diagnóstico de esclerosis múltiple o al riesgo de desarrollarla en un futuro. Pero el diagnóstico diferencial de la neuritis óptica es extenso y a veces ciertas patologías del nervio óptico consiguen simular una neuritis óptica inflamatoria y el tratamiento y pronóstico de la misma dependen de la causa requiriendo estudios adicionales de laboratorio o radiológicos para su correcto diagnóstico. Por tanto, es importante reconocer las formas atípicas de neuritis óptica que se detallan en la [Tabla 2](#) para las que se debería ampliar el estudio etiológico.

La **Neuropatía Óptica Isquémica Anterior (NOIA)** se produce debido a un infarto parcial o total del disco óptico a causa de una oclusión de las arterias ciliares posteriores cortas, produciendo una disminución brusca de la visión monocular en ausencia de procesos inflamatorios, desmielinización, infiltración, compresión tumoral, o congestión orbitaria difusa. Según el mecanismo patogénico de la isquemia se clasifica en arterítica y no arterítica⁽³⁾, siendo esta última la más frecuente. La edad media de presentación es entre 55 y 70 años, siendo la causa más frecuente de daño en el nervio óptico, no glaucomatoso, en adultos mayores de 50 años.

Las **neuropatías tóxicas** suelen ser efecto adverso de radiación, tóxicos como el metanol, y numerosos fármacos como la Amiodarona, Ciclosporina, Vitamina A, Isoniacida, el Etambutol o los Anti TNF- α , incluido el Infliximab, como es nuestro caso. Asimismo, los déficits nutricionales, principalmente por carencia de una o más vitaminas del grupo B y ácido fólico pueden originar patología del nervio óptico⁽³⁾.

En la **neuropatía óptica infecciosa**, “la inflamación del nervio óptico es el resultado de infección directa por virus o bacterias. Las causas pueden ser: sífilis, enfermedad de Lyme, enfermedad por arañazo de gato, virus Herpes, tuberculosis o toxoplasmosis”⁽³⁾.

En la **Neuritis Óptica Parainfecciosa**, el daño del nervio óptico es debido a la respuesta inmune del paciente a infecciones sistémicas virales como por ejemplo

el Sarampión, Parotiditis, Rubeola, Varicela, Tosferina o del propio sistema nervioso central. Puede aparecer al cabo de una a tres semanas tras la infección. Generalmente ocurre en el contexto de encefalomiелitis aguda diseminada y es más frecuente en niños⁽³⁾.

“**Neoplasias** primarias del nervio óptico o meningiomas de base craneal, diseminación de tumores sistémicos, adenoma pituitario, procesos óseos o aneurismas originan también neuropatía óptica por compresión o infiltración” ⁽³⁾.

Entre las causas **hereditarias** la neuropatía óptica de Leber es la más frecuente, suele ser bilateral y aparecer con pérdida visual más severa⁽³⁾.

El mucocelo o la sinusitis paranasal pueden ocasionar **neuropatía óptica de causa inflamatoria**⁽³⁾.

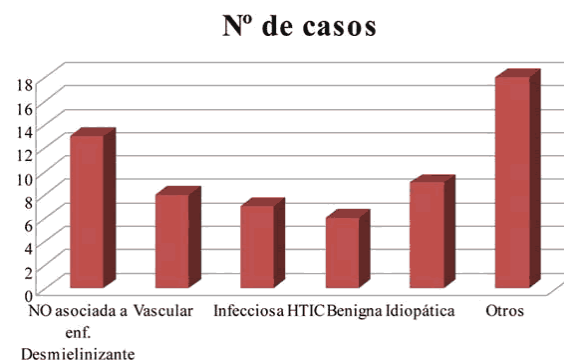
Pero una de las causas más frecuente de pérdida visual aguda en adultos jóvenes es la **Neuritis Óptica Idiopática**, la cual se asocia a un proceso inflamatorio y desmielinizante del nervio óptico y está fuertemente relacionada con la esclerosis múltiple ya que una alta proporción de pacientes con NO desarrollará EM en años posteriores⁽³⁾.

Tabla 2: Diagnóstico diferencial de la NO⁽³⁾

Etiología	Enfermedad
Isquémica	NOAI* arterítica
	NOAI no arterítica
Tóxico/metabólica	Radiación
	Fármacos y tóxicos
	Carencial
Infecciosa	Sífilis, tuberculosis, Lyme
	CMV**, hongos, sinusitis paranasales
Parainfecciosa/Autoimmune	Postinfecciosa
	Postvacunal
	Paraneoplásica
Neoplásica	Tumores de nervio óptico
	Masa intracraneales
	Metástasis
	Abscesos
	Aneurismas
Hereditaria	Neuropatía óptica de Leber
	Sarcoidosis
Inflamatoria/vasculítica	Granulomatosis de Wegener
	Lupus
	Sjögren
	Behçet
Desmielinizante	Idiopática
	Esclerosis múltiple
	Neuromielitis óptica

* NOAI: Neuritis óptica anterior isquémica
** CMV: Citomegalovirus

Tabla 3: Distribución de las casos de NO según grupo diagnóstico⁽⁵⁾. Estudio (n=62)



4.1.4.CLÍNICA

El síntoma clave de la NO es la disminución de la agudeza visual (AV) oscilando de muy leve a grave pudiendo llegar a una ausencia de percepción de la luz y a una pérdida de visión cromática o pérdida de saturación para los colores. Generalmente es unilateral y se suele acompañar o preceder de dolor con los movimientos oculares, atribuido al estiramiento de la vaina dural alrededor del nervio inflamado⁽³⁾.

Asimismo, el enfermo puede presentar otros síntomas como el fenómeno de Uhthoff que se describe como un empeoramiento brusco de la visión provocado por un aumento en la temperatura corporal, o práctica de ejercicio físico y desaparece cuando la temperatura corporal vuelve a la normalidad⁽⁶⁾.

Los signos o criterios clínicos de sospecha de neuritis óptica son entre otros los siguientes:

- Defecto pupilar aferente relativo (DPAR) en las lesiones unilaterales o asimétricas, llamado también fenómeno de Marcus Gunn. Suele ser el hallazgo más frecuente en la exploración del ojo afectado.
- Disminución de la sensibilidad al contraste y a la intensidad luminosa, que a menudo persiste, aunque se normalice la agudeza visual.
- Fondo de ojo normal (*Figura 1*) por la desmielinización en la parte posterior a la cabeza del nervio óptico. Esto se da en dos tercios de los pacientes, pero en el tercio restante puede aparecer edema difuso u hemorragias.
- Pérdida de campo visual difusa o focal en el ojo afecto, lo que se da en la mitad de los casos. También se pueden dar otros defectos campimétricos como escotomas centrales, aumento de la mancha ciega, cuadrantanopsia o hemianopsia (*Figura 2*)⁽³⁾.
- Alteración grave de la percepción del movimiento o alargamiento de la velocidad de conducción del nervio óptico, llamado Fenómeno de Pulfrich. Al recibir la misma imagen del cerebro con diferente velocidad desde cada ojo,

siendo más lenta la del nervio óptico afectado, se produce una alteración de la sensación de profundidad⁽⁷⁾.

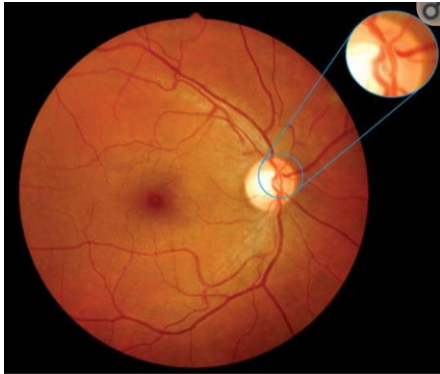


Figura 1: Imagen de fondo de ojo⁽⁸⁾. Fotografía de fondo de ojo no midriático que permite la visualización de todo el polo posterior del fondo de ojo, incluido el nervio óptico, la mácula y los vasos retinianos principales.

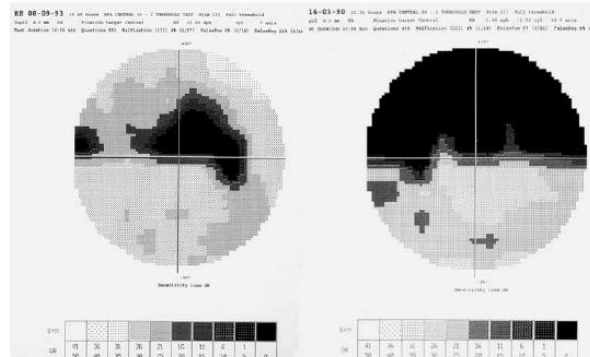


Figura 2: Campimetría.

“La campimetría a umbral de los 30° centrales permite identificar el escotoma asociado a la pérdida de AV. En la imagen se ve un escotoma centrocecal con respecto al rafe medio, en una neuritis retrobulbar del OD. A la derecha se identifica un escotoma altitudinal, en una NO isquémica anterior no arterítica del OI”⁽³⁾.

4.1.5.DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NO es predominantemente clínico, aunque las pruebas complementarias determinarán el diagnóstico diferencial. La Resonancia Magnética (RM), la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) y los Potenciales Evocados (PEV) constituyen las herramientas de mayor avance en las últimas décadas confirmar el diagnóstico, monitorizar la enfermedad y pronosticar la recuperación visual.

Los PEV ayudan a confirmar el diagnóstico de NO, sobre todo en los casos dudosos o atípicos. La pauta normal es una onda positiva de gran amplitud a 100 ms (P100), pero en la fase aguda de la enfermedad la amplitud de la onda disminuye, llegando incluso a ser plano en casos graves de afectación de la retina y/o vía óptica con gran pérdida visual o ceguera. Por tanto, la amplitud de la onda es directamente proporcional a la agudeza visual del paciente y la pérdida visual se correlaciona con las variaciones en la amplitud de la onda P100⁽³⁾.

La información más relevante que nos aportan los PEV es el alargamiento de la velocidad de conducción del Nervio Óptico, que se manifiesta como un retraso en la señal generada en los PEV, es decir, un aumento de la latencia de la onda. Por tanto, la latencia de la onda es inversamente proporcional a la velocidad de conducción del nervio óptico. En el fenómeno de Pulfrich, la latencia de la onda es mayor de lo normal.

A medida que se recupera la visión, la amplitud de onda crece y si la remielinización es apropiada, la latencia disminuye progresivamente regresando a valores normales. Los PEV nos dan información en casos de desmielinización previa en ojos asintomáticos y son de gran ayuda en el diagnóstico de Esclerosis Múltiple, ya que en esta enfermedad el nervio óptico suele estar afectado muy frecuentemente⁽³⁾.

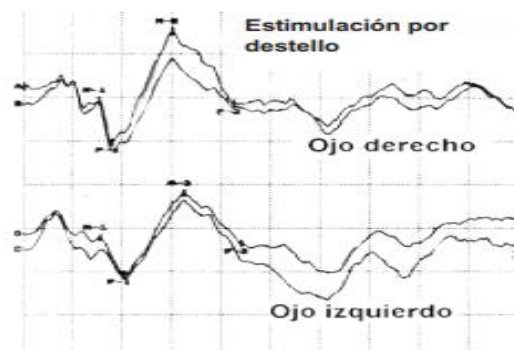


Figura 3: PEV obtenidos con estimulación con destello monocular.

“Para cada ojo se promediaron entre 50 y 100 respuestas que se superponen para determinar confiabilidad de respuestas. Cuando se realiza estimulación con destello, los resultados presentan grandes variaciones morfológicas y de sus latencias, por lo tanto, la información obtenida por este método es más cualitativa que cuantitativa”⁽⁹⁾.

La Tomografía de coherencia óptica (OCT) es una “técnica de imagen tomográfica óptica no invasiva, que ofrece una penetración de aproximadamente 2-3 mm en el tejido con resolución axial y lateral de escala micrométrica diseñada para evaluar de forma cuantitativa y cualitativa la topografía de la cabeza del nervio óptico, el grosor de las capas de fibras nerviosas peripapilares y el volumen macular”⁽¹⁰⁾. Permite de forma sencilla y precisa obtener imágenes del espesor de la retina y cuantificar su grosor y el de su capa más interna o capa de fibras nerviosas. Es una técnica diagnóstica útil para pacientes con NO ya

que en la fase aguda permite distinguir las formas que se presentan con edema de la capa de fibras nerviosas y durante la evolución de la enfermedad ayuda a monitorizar el adelgazamiento o pérdida de espesor de dicha capa, que en la NO se debe a la destrucción de los axones del nervio óptico y puede relacionarse con la disminución de función visual en pruebas de sensibilidad de contraste, campimetría y de AV (figura 4)⁽¹⁰⁾.

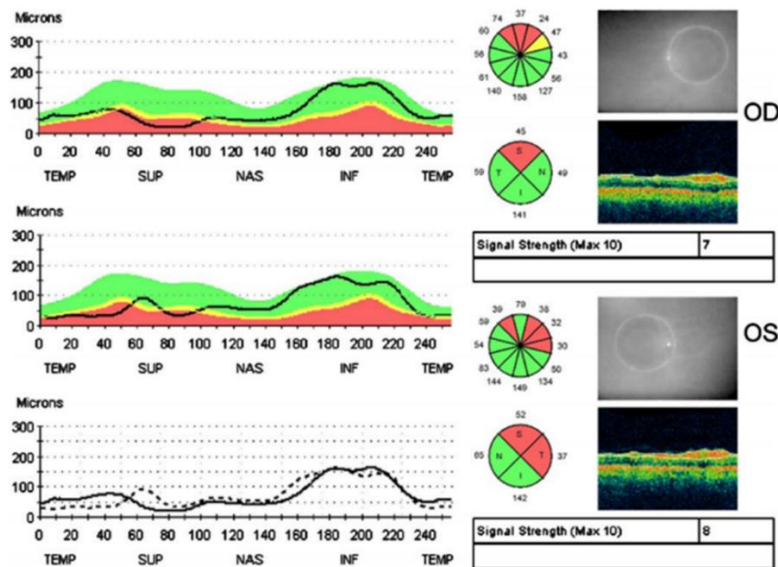


Figura 4: Tomografía de coherencia óptica de la CFNR.

“Muestra adelgazamiento en el cuadrante superior OD y en el superior y temporal OI” ⁽¹¹⁾.

Nuevos avances en la OCT han permitido analizar y medir la capa de células ganglionares de la retina (CCGR), cuyo grosor sufre un adelgazamiento independiente del estado del nervio óptico. De hecho, se han encontrado más alteraciones en el grosor de esta capa que en el de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), lo cual podría determinar que la degeneración axonal retrógrada acabaría con la muerte de la célula ganglionar ⁽¹²⁾.

Aun no siendo necesaria, en la mayoría de los casos se puede obtener la confirmación diagnóstica por neuroimagen. La OCT es muy poco sensible para revelar una inflamación en el nervio óptico.

No obstante, la resonancia magnética (RM) tiene un papel fundamental en el diagnóstico etiológico de la NO y en la predicción del riesgo de evolución a esclerosis múltiple, ya que puede revelar anomalías en la fase aguda en de la casi totalidad de los pacientes con NO. Es preciso incluir imágenes coronales de órbita suprimiendo la señal de la grasa orbitaria⁽³⁾.

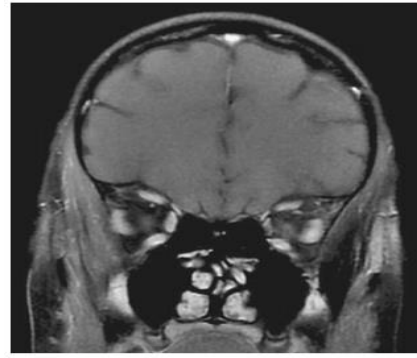


Figura 5: Resonancia magnética.
"Imagen de RM que muestra realce perineural izquierdo compatible con Neuritis óptica" ⁽¹³⁾.

4.1.6. TRATAMIENTO

Los corticoides a dosis altas suelen ser en general los fármacos que se utilizan para el tratamiento de las formas típicas de NO, lo cual reduce el periodo de disfunción visual pero no modifica el pronóstico de la enfermedad subyacente. Las formas atípicas podrían requerir tratamientos inmunosupresores.

El tratamiento de la NO con esteroides debe individualizarse teniendo presente que dichos fármacos no modifican el pronóstico a largo plazo, pero cuando se trata de pacientes con elevado riesgo de evolución a esclerosis múltiple se debe sugerir una terapia inmunomoduladora. Los esteroides por vía intravenosa provocan una aceleración en la recuperación de la visión, pero no hay diferencias significativas finales en las pruebas de AV, campimetría, sensibilidad al contraste, ni visión cromática. Es por ello por lo que la decisión del tratamiento agudo debe individualizarse en base al riesgo/beneficio a pesar de que dichos esteroides por lo general son bien tolerados. La pauta frecuente es de 1 gramo de Metilprednisolona por vía intravenosa al día, durante 3 días⁽³⁾.

En casos poco frecuentes de Neuritis Óptica resistentes a esteroides se ha observado una mejoría funcional tras plasmaféresis, aunque se requieren ensayos aleatorizados para valorar el papel terapéutico de esta técnica.

4.1.7.EVOLUCIÓN

En general el pronóstico de un episodio aislado de neuritis óptica es bueno, ya que la mayoría de los pacientes recuperan la visión casi hasta la normalidad dentro de los 6 meses posteriores a dicho episodio.

A pesar de ello, la neuritis óptica puede reaparecer en el mismo ojo o en el ojo contralateral, lo que ocurre aproximadamente en el 15-20% de los pacientes.

Las secuelas más frecuentes a largo plazo son defectos leves en la apreciación de colores, brillos y contrastes, así como defectos en el campo visual.

Por otra parte, la neuritis óptica puede ser un síntoma de inicio de la esclerosis múltiple y el desarrollo de esta tras un episodio de neuritis óptica es variable, dependiendo de diferentes factores, entre otros, síntomas neurológicos transitorios previos o lesiones de sustancia blanca en resonancia cerebral. Según diversos estudios realizados, se estima que más de la mitad de los pacientes afectados de una neuritis óptica desarrollarán esclerosis múltiple en el futuro⁽¹⁴⁾.

4.2. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF- α)

El TNF- α es una citocina pleiotrópica, con una amplia gama de funciones: homeostática, inmunitaria e inflamatoria. Las funciones homeostáticas beneficiosas del TNF- α incluyen la defensa contra patógenos, el desarrollo de la arquitectura de los órganos linfoides, la resolución de la inflamación, la regeneración tisular, la regulación inmunitaria y la inhibición del crecimiento tumoral. Las funciones patogénicas del TNF- α comprenden la activación de la inflamación, la estimulación del endotelio vascular, la proliferación de células inmunes y el daño tisular. En condiciones fisiológicas, los macrófagos, linfocitos (T y B), células *Natural Killer*, células dendríticas y monocitos producen TNF- α en la periferia, mientras que en el Sistema Nervioso Central (SNC) el TNF- α es producido principalmente por la microglía, neuronas y astrocitos.

A niveles bajos en los tejidos, el TNF- α ejerce funciones homeostáticas beneficiosas, ya que mejora los mecanismos de defensa del huésped contra patógenos intracelulares, en particular micobacterias.

A concentraciones elevadas, el TNF- α puede promover la inflamación y la lesión de órganos. En estados patológicos, el TNF- α se considera una citocina proinflamatoria que se produce rápidamente en respuesta a estímulos, tanto sistémica como localmente en los tejidos afectados, predominantemente por macrófagos y monocitos activados. Además, el TNF- α circulante atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) hacia el cerebro. Los estímulos inflamatorios en el SNC inducen la producción de TNF- α principalmente por la microglía, neuronas y células inmunes infiltrantes.

Al producirse una infección o un daño tisular, el TNF- α produce una acción proinflamatoria tanto por el propio TNF o a través de la regulación de otros mediadores inflamatorios, como las IL1 e IL6. Dicha acción se desarrolla a dos niveles: a nivel celular, favorece el reconocimiento de antígenos, como también el reclutamiento de neutrófilos y linfocitos; a nivel tisular se encarga de la remodelación de los tejidos⁽¹⁵⁾.

El TNF- α trabaja de manera beneficiosa protegiendo el organismo cuando el sistema inmune funciona correctamente.

No obstante, se pueden desarrollar enfermedades inflamatorias crónicas (Artritis Reumatoide) e infecciones cuando los niveles de TNF sufren alteraciones.

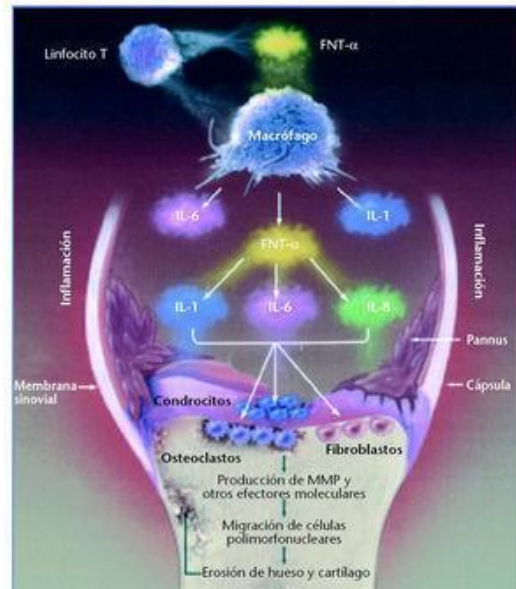


Figura 6: Papel de los TNF- α en proceso de AR.

“Los linfocitos T activados liberan citocinas, como IL-2, IFN- γ , TNF- β , IL-3 y TNF- α . El TNF- α desempeña un papel clave en el proceso patológico de la AR. Estimula los macrófagos, que producen TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8, que estimulan a los condrocitos, osteoclastos y fibroblastos que liberan metaloproteínas, lo que origina erosión del hueso y el cartilago”⁽¹⁶⁾.

4.3. FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL TNF- α

4.3.1. TIPOS Y MECANISMO DE ACCIÓN

Los bloqueadores del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) representan una forma de terapia biológica novedosa para una serie de enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Crohn (EC), la espondilitis anquilosante (EA) y la artritis reumatoide (AR).

La terapia biológica contempla una serie de elementos utilizados en el tratamiento de enfermedades y elaborados a partir de células cultivadas en bancos celulares, que han sido diseñadas de modo que actúan de forma específica contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad, en este caso, contra el proceso de inflamación.

Uno de los tratamientos biológicos en la enfermedad de Crohn son las terapias Anti factor de necrosis tumoral alfa (Anti TNF- α)⁽¹⁷⁾.

Los términos bloqueadores de TNF- α , agentes Anti TNF- α , antagonistas de TNF- α e inhibidores de TNF- α se usan indistintamente, ya que describen los mismos agentes biológicos y en general se usa el término bloqueador de TNF- α para referirse a cualquiera de ellos⁽¹⁸⁾.

Algunos de los fármacos inhibidores del TNF- α más utilizados en la práctica clínica son:

- Etanercept (proteína de fusión del receptor circulante)
- Infliximab
- Adalimumab
- Golimumab (anticuerpos monoclonales IgG)
- Certolizumab (fragmento Fab1 pegilado de un anticuerpo monoclonal IgG1)

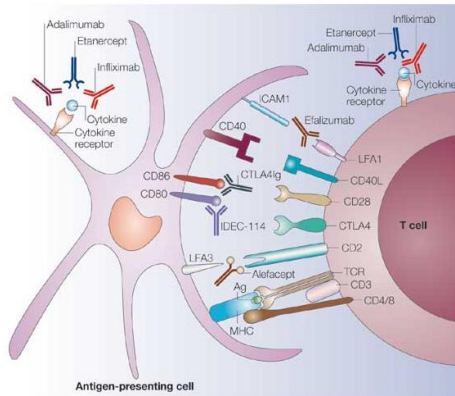


Figura 7: Mecanismo de acción de los $TNF-\alpha^{(19)}$

Mecanismo de acción de los TNF- α :

Tanto los bloqueadores de TNF- α basados en receptores como en anticuerpos actúan como antagonistas bloqueando las interacciones de tmTNF con TNFR1 / 2, y como agonistas, invirtiendo la señal que conduce a la apoptosis, activación celular o inhibición de citocinas.

4.3.2.USOS CLÍNICOS DE LOS BLOQUEADORES DEL TNF-A

Los bloqueadores de TNF- α presentan una opción terapéutica revolucionaria para enfermedades inflamatorias como AR, EA, psoriasis en placas, artritis psoriásica, artritis reumatoide poliarticular juvenil y enfermedad inflamatoria intestinal (EC y CU). Los bloqueadores del TNF- α también se utilizan de forma no indicada para otras afecciones inflamatorias como la sarcoidosis, hidrosadenitis supurativa, enfermedad de Behçet, pioderma gangrenoso, dermatomiositis, esclerodermia, uveítis no infecciosa y otras. Se están investigando nuevas indicaciones para el uso de bloqueadores del TNF- α y se están evaluando nuevos bloqueadores del TNF- α ⁽¹⁸⁾.

4.3.3.EFECTOS ADVERSOS DE LOS BLOQUEADORES DEL TNF- α

El uso de los fármacos bloqueadores TNF- α en enfermedades inflamatorias, reumáticas o autoinmunes ha aumentado considerablemente en los últimos años, debido a su gran eficacia ya sea en monoterapia o en combinación con otros fármacos. A pesar de considerarse relativamente seguro, se conocen efectos adversos que incluyen reacciones en el lugar de la inyección, riesgo de infecciones (especialmente reactivación de la tuberculosis), insuficiencia cardíaca congestiva, pancitopenia y linfomas de células T. También se han

publicado informes de enfermedades autoinmunes, incluidos síndromes similares al lupus y vasculitis, Diabetes Mellitus, Psoriasis, enfermedades pulmonares intersticiales, Sarcoidosis, Hepatitis Autoinmune, Uveítis, Síndrome Antifosfolípido, miositis y Miastenia Gravis.

Con el uso generalizado de bloqueadores de TNF- α , se ha informado un número creciente de efectos desmielinizantes, incluidos trastornos desmielinizantes del SNC (EM, neuritis óptica, mielitis transversa aguda), así como trastornos del sistema nervioso periférico (Síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Miller Fisher, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción, mononeuropatía múltiple y polineuropatías sensitivo-motoras axonales). Aún no está claro si estos efectos adversos son propios de la enfermedad o son efectos secundarios del uso de Anti TNF- α ⁽¹⁸⁾.

4.3.4.EFECTO DE LA TERAPIA ANTI TNF-A EN LA DESMIELINIZACIÓN DEL SNC

Dado que el TNF- α está implicado en los procesos de desmielinización, los bloqueadores del TNF- α se consideraron una opción terapéutica potencial en la EM. Sin embargo, los resultados negativos de estos agentes en los ensayos de EM y los informes de eventos desmielinizantes después de su uso para otros trastornos levantaron la sospecha de que el uso de estos fármacos podría ser un factor de riesgo de desmielinización. En un intento por aclarar el papel biológico potencial de los bloqueadores del TNF- α en desencadenar o agravar la desmielinización, se han propuesto varias teorías⁽¹⁸⁾:

- Los bloqueadores de TNF- α no pueden penetrar la BHE intacta para suprimir la desmielinización, pero pueden potenciar la desmielinización a través de una mayor entrada de células T autorreactivas periféricas en el SNC. Esta teoría proporciona una posible explicación del fracaso de los bloqueadores Anti TNF- α para reducir la desmielinización y de su efecto en el agravamiento de la EM.

- Los bloqueadores de TNF- α pueden agravar la desmielinización del SNC al disminuir los receptores TNFR2, que son necesarios para la proliferación de oligodendrocitos inmaduros y la reparación de la mielina.
- Los bloqueadores del TNF- α podrían alterar las respuestas de las citocinas al regular a la baja la interleucina-10 y al aumentar la interleucina-12 y el interferón- γ , creando un perfil similar al de los pacientes con EM.
- Los bloqueadores de TNF- α pueden desactivar el TNF- α sistémicamente, pero no dentro del SNC (debido a la impermeabilidad de la BHE), lo que lleva a una alta concentración de TNF- α en el SNC (*efecto esponja*).
- Puede haber una desregulación sistemática de TNF- α en pacientes con EMRR ya que en algún estudio se observó una mayor capacidad de neutralización sérica de TNF- α en pacientes con EMRR.
- Finalmente, los bloqueadores del TNF- α pueden desenmascarar una infección latente subyacente, que puede conducir a una desmielinización autoinmune.

4.3.5.INFLIXIMAB

El Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico formado por un 75% de inmunoglobulina IgG humana (parte constante) y un 25% de origen murino correspondiente al sitio de fijación de TNF (parte variable) (*Figura 8*).

Está indicado en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la EC, Artritis reumatoide, Colitis Ulcerosa, la Espondilitis Anquilosante o la Artritis Psoriásica.

Ha demostrado ser “eficaz en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn, tanto en los brotes de actividad inflamatoria del intestino como en la enfermedad fistulizante (especialmente en la enfermedad perianal), incluso en pacientes refractarios a otros fármacos (incluyendo inmunosupresores), lo que ha

significado poder controlar la enfermedad en un considerable número de pacientes que, hasta ese momento, no disponían de alternativa terapéutica alguna”⁽²⁰⁾.

El Infliximab no es metabolizado por el citocromo P-450, con lo cual la posibilidad de interacción medicamentosa está disminuida⁽²⁰⁾.

Se utiliza en adultos y se administra por vía intravenosa; en niños no se ha aprobado su uso, pero se está aplicando en niños y adolescentes con enfermedad de Crohn con idéntica dosificación que en adultos y con muy pocos efectos secundarios.

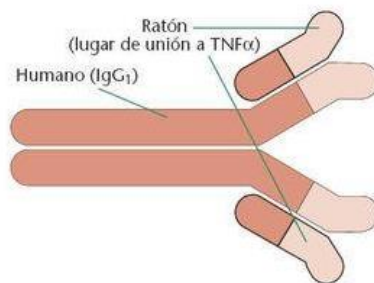


Figura 8: Infliximab

“Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano que se une con una alta afinidad a la forma soluble y a la de transmembrana del TNF- α , pero no al TNF β ” ⁽²¹⁾.

4.3.5.1. MECANISMO DE ACCIÓN

El Infliximab inhibe la actividad del TNF- α cuando se une con una alta afinidad específicamente al TNF transmembranoso y al factor de necrosis tumoral soluble, y los neutraliza. El Anti TNF- α también se une a los receptores de membrana del TNF de las células diana, provocando una lisis de células productoras de TNF- α por activación del complemento o por citotoxicidad dependiente de anticuerpos; esto último ha sido demostrado en estudios in vitro⁽²⁰⁾.

Tras el tratamiento con Infliximab, los pacientes aprecian una reducción de la interleucina 6 sérica y de la proteína C reactiva. El tratamiento reduce la infiltración de células inflamatorias en la articulación⁽²³⁾.

Después de la perfusión intravenosa de Infliximab se originan incrementos de la Cmax conformes a la dosis y proporcionales al área bajo la curva de concentración-tiempo.

Infliximab se distribuye principalmente por el territorio vascular y siendo su volumen de distribución independiente de la dosis.

El tiempo de vida media oscila entre 8 a 9,5 días y tras una infusión intravenosa única de 5mg/kg se puede detectar en plasma durante varias semanas. No se conocen sus vías de eliminación y tampoco se han encontrado diferencias en pacientes con insuficiencia hepática o renal, o en pacientes longevos.

4.3.5.2. REACCIONES ADVERSAS

Se han señalado algunas reacciones tempranas a las pocas horas de la infusión, especialmente con la primera o segunda dosis, observando fiebre, escalofríos, disnea, mareos, cefalea, precordialgias o variaciones de la presión arterial (hipo o hipertensión).

Otras reacciones no tardías aparecen entre los 3 y 12 días una vez iniciado el tratamiento y se han señalado trastornos digestivos (náuseas, vómitos, diarrea) y reacciones de hipersensibilidad (prurito, urticaria), artralgiás, mialgias y exantemas.

Estas reacciones tienen que ver con la formación de anticuerpos antiquméricos, antinucleares o anti-DNA bicatenario. La administración previa de paracetamol y antihistamínicos H1 con o sin corticoides podría ser de utilidad para controlar los fenómenos de hipersensibilidad⁽²¹⁾.

A pesar de la alta seguridad que presenta este fármaco, en pacientes diagnosticados de artritis reumatoide, se han descrito efectos adversos tanto

respiratorios como neurológicos incluyendo casos de exacerbación de la desmielinización preexistente en pacientes tratados con Infliximab y que anteriormente mostraban una esclerosis múltiple de progresión rápida.

De la misma forma, se han encontrado casos de neuritis óptica en pacientes tratados con Infliximab, la cual es una complicación grave que puede provocar pérdida de visión irreversible; por lo tanto, los pacientes en tratamiento con Infliximab deben ser monitorizados por posibles síntomas oftalmológicos o neurológicos que puedan desarrollar.

5. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La neuritis óptica consiste en la inflamación del nervio óptico, y las enfermedades desmielinizantes son su etiología más frecuente, en especial la esclerosis múltiple. Diversas enfermedades como las infecciones o vasculitis entre otras pueden dar lugar a cuadros desmielinizantes. Estudios recientes han demostrado que los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa también podrían originar neuritis óptica, debido a efectos adversos. Desde la introducción de los Anti TNF- α en el tratamiento de la artritis reumatoide y en la enfermedad de Crohn, su uso se ha extendido como tratamiento inmunomodulador de diversas enfermedades autoinmunes, y en la actualidad se usa de forma habitual como tratamiento para estos pacientes.

La seguridad que ofrece este fármaco en pacientes diagnosticados de AR o EC es alta, sin embargo, se han descrito casos de exacerbación de la desmielinización preexistente en pacientes tratados con Infliximab, incluso efectos adversos respiratorios y neurológicos.

La aparición de Neuritis Óptica en un varón de 58 años con Enfermedad de Crohn, tratado con Infliximab, hace recomendable iniciar un trabajo de revisión bibliográfica a propósito de este caso.

6. HIPÓTESIS

El escenario que se presenta es el de un paciente con enfermedad de Crohn que se trató con Infliximab y presentó una neuritis óptica.

El Infliximab es un fármaco Anti TNF- α que se utiliza como nuevo tratamiento en la enfermedad de Crohn y otras enfermedades autoinmunes, de ahí su interés. Sin embargo, se han detectado algunos casos de desmielinización, como la neuritis óptica, tras la administración de dicho fármaco.

También se han documentado efectos desmielinizantes tras el tratamiento con otros fármacos Anti TNF- α distintos al Infliximab como el Etanercept entre otros. De la misma forma desconocemos si los efectos adversos que supuestamente originan este tipo de fármacos dependen o no del diagnóstico previo del paciente, o incluso de enfermedad latente sin diagnosticar.

Esto nos ha llevado a realizar una revisión bibliográfica sobre la posible relación entre la neuritis óptica y el Infliximab, con la que, basándonos en la literatura encontrada, compararemos los casos estudiados en ésta con nuestro caso clínico e intentaremos exponer de forma ordenada, aquellas similitudes y/o discrepancias entre ellos, detallaremos las cuestiones más aceptadas al respecto y aquellas otras en las que existe controversia y mostraremos también los interrogantes, las conclusiones y recomendaciones que se sugieren en estos estudios para la clínica práctica de estos casos.

Por lo tanto, la hipótesis que queremos contrastar es que el paciente que acudió a nuestra consulta presentó una Neuritis Óptica debido al efecto adverso del fármaco Infliximab administrado por una enfermedad de Crohn.

7. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Nuestro principal objetivo es relatar un caso clínico novedoso de nuestro paciente que desarrolló una neuritis óptica tras haber sido tratado con Infliximab por una enfermedad de Crohn. En dicho caso trabajaron las especialidades de Oftalmología y Neurología del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.

7.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Realizar una revisión bibliográfica sobre la etiología, epidemiología, clínica, diagnóstico, tratamiento y evolución, de la neuritis óptica como fenómeno adverso del uso del Infliximab.
- Analizar los datos encontrados en la bibliografía para establecer posibles coincidencias y discrepancias con nuestro caso clínico, y en base a las certezas y a las discusiones o controversias que existan en la bibliografía, poder establecer las conclusiones que nos ayuden a aceptar o rechazar la hipótesis de partida.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

En el desarrollo de este trabajo de fin de grado, se expone el caso clínico de un paciente de 58 años remitido por su médico de cabecera para valoración de posible neuritis óptica.

La información del caso se obtuvo de la historia clínica electrónica del paciente sin acceso a los datos personales y otros datos que pudieran interferir en la Ley de Protección de Datos.

Cuando se necesitan tomar imágenes del paciente, acceder a datos sensibles personales o médicos o publicar información sensible, el paciente debe firmar un consentimiento informado, que se detalla en el *anexo 4*, y es un documento a través del cual se garantiza que el paciente conoce y acepta voluntariamente su decisión de tomar parte en el estudio, después de haber entendido la información que se le ha proporcionado sobre los objetivos del estudio, los beneficios, los posibles riesgos, sus derechos y responsabilidades.

Hemos realizado una revisión de la literatura para dar respuestas al caso que se nos plantea y para ello buscamos bibliografía en los siguientes motores de búsqueda de libre acceso disponibles en Internet: *PubMed/MedLine, Web of Science: Publons, Web of Science: FECYT, Google Académico, Índice bibliográfico Español en Ciencias de la Salud o IBECS, The New England Journal of Medicine, Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (Elsevier), Biblioteca Científica Electrónica en línea o SciELO, SCI (Science Citation Index), HON (Health On the Net), Biblioteca del departamento de Salud Arnau de Vilanova-Llíria y Biblioteca Regional (BIREME).*

Las búsquedas se hicieron en inglés y español y se utilizaron términos, combinados con los operadores booleanos AND y OR, del vocabulario restringido MeSH, que hace referencia a los *Medical Subject Headings*, que también se conocen como *encabezamientos de materia médicos, títulos de temas médicos o descriptores en ciencias de la salud*. Este vocabulario incluye aproximadamente 29 millones de referencias de la base de datos *MEDLINE* y

nos ofrece la posibilidad de obtener textos completos de un gran número de documentos.

En el [anexo 1](#), se explica de forma precisa, todas las fórmulas de búsqueda, filtros, resultados y listado final de la selección de artículos para revisión, así como el procedimiento completo llevado a cabo.

De forma esquematizada, el proceso que hemos realizado se detalla en las siguientes fases:

- Primero realizamos sobre el campo *Title/Abstract* una serie de búsquedas directas en los motores de búsqueda *PubMed* y *Web of Science* (FECYT). *Web of Science* (FECYT: Recursos científicos) busca en las bases de datos: *WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI y SCIELO*. *PubMed* es un motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos *MEDLINE* de citas y resúmenes de artículos de investigación biomédica. Los términos de búsqueda son: *Optic Neuritis, Toxic Optic Neuropathy, Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Infliximab y Crohn Disease* combinados oportunamente con los operadores lógicos AND y OR.
- Realizamos una primera selección basada en filtros de rangos de fecha de publicación, accesibilidad gratuita al texto completo, idioma inglés o castellano, calidad de la publicación y que dichos artículos sean ensayos clínicos o revisiones de estos.
- Una segunda selección se basa en la importancia o similitud de dichos artículos con nuestro caso clínico y en la relevancia que dichos artículos han tenido en la literatura científica, fijándonos en cuales han sido los más citados.
- Excepcionalmente se extraen dos artículos de todos ellos, uno redactado en castellano de un caso muy similar al nuestro y otro artículo que profundiza acerca de los fármacos Anti TNF- α .
- Sobre la selección previa de los más citados, realizamos una búsqueda referenciada, es decir, una búsqueda en las citas. Este proceso se hace de

forma diferente según el motor de búsqueda que utilicemos: en WOS, a través de la *búsqueda de referencia citada*; en Pubmed/MedLine, a través del enlace *Cited By* y en Google Academics a través de *Citado por*. En resumen, buscamos en los que citan a los previamente seleccionados para encontrar bibliografía relevante y más actual.

- Por último, eliminamos los duplicados, ya que diferentes artículos son citados por los mismos y aplicamos los mismos filtros que antes: idioma, ensayo, libre acceso, actualidad y relevancia respecto al caso que nos ocupa.
- Finalmente, se seleccionó un total de ocho artículos para su completa lectura y revisión cuyos títulos, autores y fechas se recogen en el apartado [8.5. BIBLIOGRAFÍA PARA REVISIÓN](#).

8.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Seleccionamos artículos con las siguientes características:

- Redactados en idioma inglés o castellano.
- Accesibilidad al texto completo de forma gratuita, normalmente en formato PDF no restringido.
- Que el artículo sea de tipo ensayo clínico o revisión de caso clínico (*case report*).
- Que hayan sido divulgados en publicaciones con cierta calidad de evidencia científica.
- Que los términos de búsqueda *Mesh* figuren, alguno o varios de ellos, en el campo *Title/Abstract*. De esta forma garantizamos que se trata de un ensayo clínico sobre el tema que nos ocupa, es una forma de mostrar la relevancia de dicho artículo en nuestro caso.

- Que el caso clínico tenga semejanzas con el nuestro. Para ello leemos el resumen del artículo y determinamos si nos es útil o no.

8.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Descartamos artículos con las siguientes características:

- Redactados en italiano y ruso.
- Duplicados de otras búsquedas anteriores.
- Artículos que apenas han sido citados.
- De fechas de publicación anteriores a 2007.
- No fueron criterios de exclusión publicaciones con pacientes según edad, ni sexo, ni raza.

8.3. CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS

Para asegurarnos de que los artículos seleccionados responden a una adecuada calidad científica, optamos por seleccionar únicamente las publicaciones que tienen un buen nivel de evidencia científica. Teniendo en cuenta el rigor científico de los estudios, se pueden elaborar escalas de clasificación jerárquica de la evidencia científica y basándose en ellas, se establecen recomendaciones para adoptar una determinada intervención sanitaria o un procedimiento médico específico. Existen diversas clasificaciones que determinan la calidad de la evidencia científica, y todas ellas son muy similares entre sí.

En nuestro caso hemos utilizado la clasificación Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) detalladas a continuación (*Tablas 4 y 5*), en la que se tienen en consideración no sólo las intervenciones terapéuticas y preventivas, sino también las relacionadas con el diagnóstico, el pronóstico, la evaluación económica y los factores de riesgo⁽²⁴⁾. Acorde con esta clasificación, para

nuestro trabajo hemos seleccionado como tipos de publicación: ensayos clínicos y revisiones de ensayos clínicos, es decir los de evidencia 1a-2a.

Tabla 4: Niveles de evidencia CBEM⁽²⁵⁾

Niveles de evidencia CEBM (Centre for Evidence-Based Medicine)	
Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad.
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.
1c	Práctica clínica (“todos o ninguno”).
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad.
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad.
2c	Outcomes research, estudios ecológicos.
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad.
3b	Estudio de casos y controles.
4	Serie de casos o estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad.
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, bench research o first principles.

Tabla 5: Grados de recomendación⁽²⁵⁾.

Grados de recomendación (CEBM) y su significado		
Grado de recomendación	Significado	Nivel de evidencia
A	Extremadamente recomendable.	Estudios de nivel 1.
B	Recomendación favorable.	Estudios de nivel 2-3, o extrapolación de estudios de nivel 1.
C	Recomendación favorable pero no concluyente.	Estudios de nivel 4, o extrapolación de estudios de nivel 2-3.
D	Ni se recomienda ni se desaprueba.	Estudios de nivel 5, o estudios no concluyentes de cualquier nivel.

También es importante asegurarnos de que los artículos seleccionados han sido publicados en revistas de calidad y para ello existen métricas que determinan los indicadores de impacto de dichas revistas.

Los indicadores de impacto son un instrumento para evaluar el impacto y la influencia que ha tenido una revista en la literatura científica, calculando la media del número de veces que se citan artículos publicados en dicha revista. Es una medida de la repercusión científica que tiene una determinada publicación en un tema concreto.

Con esta cuantificación, se permite comparar y clasificar revistas, reflejando la importancia de cada título en su correspondiente campo temático.

Existen varias herramientas que permiten conocer y calcular automáticamente los índices del factor de impacto de las revistas científicas más reconocidas. Nosotros hemos utilizado *SCIMAGO Journal and Country Rank* (SJR), que no mide la calidad de un artículo sino de la revista en la que se ha publicado⁽²⁶⁾.

El factor de impacto se calcula por el número total de citaciones recibidas en los dos años anteriores dividido entre el número total de artículos publicados en esos dos años anteriores.

El cuartil nos indica la posición que ocupa una publicación en relación con todas las de su área temática. Ordenando de mayor a menor factor de impacto una serie de publicaciones y dividiéndola en cuatro 4 partes iguales, se denomina cuartil cada una de esas partes. Las publicaciones cuyo factor de impacto es más alto estarán el primer cuartil o Q1, las de un factor de impacto medio corresponderán a los cuartiles Q2 y Q3, y el Q4 es el cuartil con un factor de impacto menor. La élite de las revistas es por tanto aquellas que ocupan el primer cuartil, Q1.

8.4. PROCESO DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN

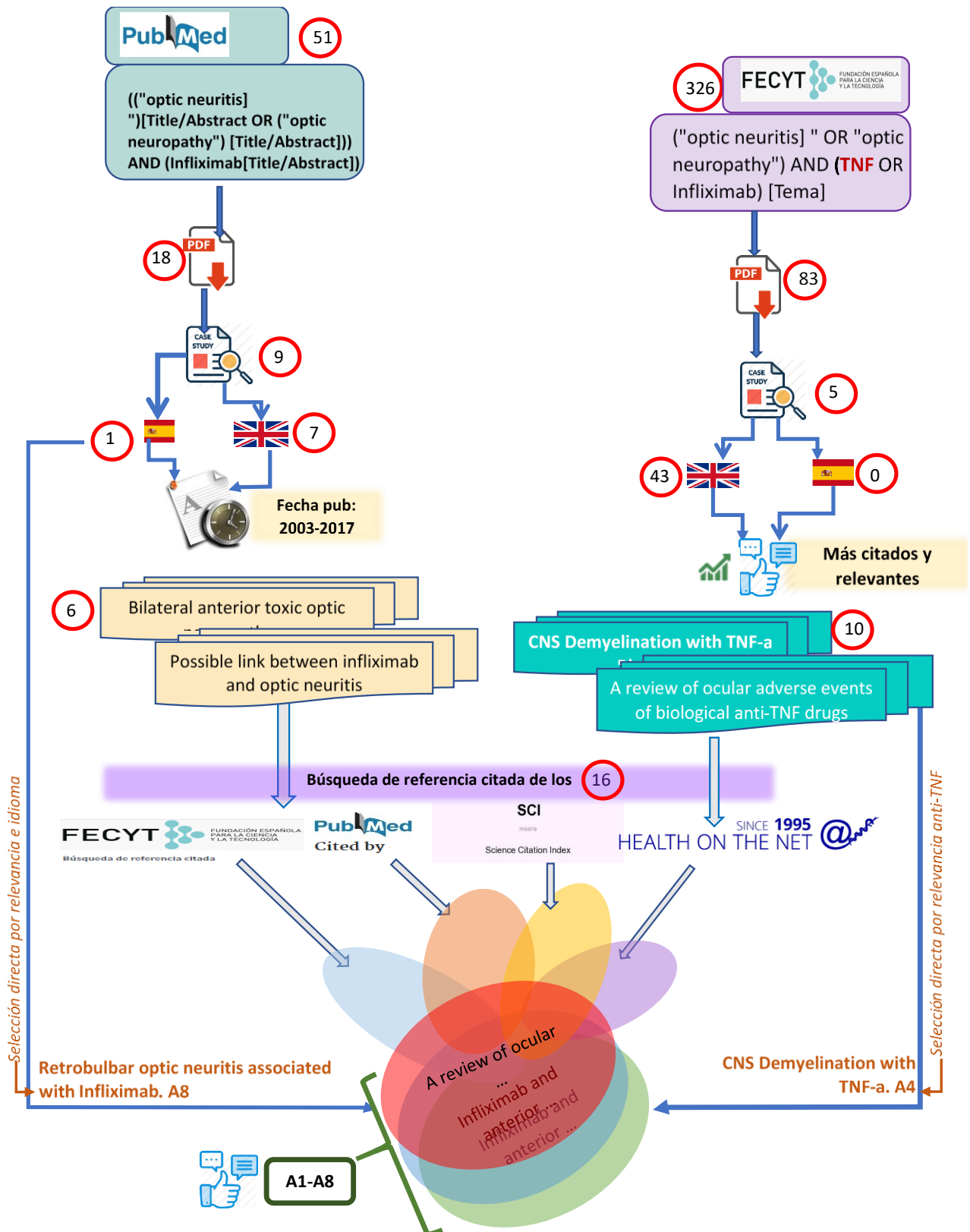


Diagrama 1. Proceso de búsqueda, filtro y selección de bibliografía.

8.5. BIBLIOGRAFÍA PARA REVISIÓN

A continuación, se detalla el título, autores y publicación de la lista de los ocho artículos seleccionados para revisión bibliográfica como resultado del proceso de búsqueda y selección:

- **A1.** Chan JW, Castellanos A. Infliximab and anterior optic neuropathy: case report and review of the literature. *Arbeitsphysiologie*. 2010;248(2):283–7 ⁽¹¹⁾.
- **A2.** Faillace C, de Almeida JRM, de Carvalho JF. Optic neuritis after infliximab therapy. *Rheumatol Int*. 2013;33(4):1101–3 ⁽¹³⁾.
- **A3.** Alexandre B, Vandermeeren Y, Dewit O, Moreels T, de Boer N, Dhar A, et al. Optic neuritis associated or not with TNF antagonists in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(5):541–8 ⁽²⁷⁾.
- **A4.** Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS demyelination with TNF- α blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(4):36 ⁽¹⁸⁾.
- **A5.** Landais A, Fanhan R. Optic neuritis associated to treatment with infliximab. *Presse Med*. 2017;46(3):337–41 ⁽²⁸⁾.
- **A6.** Garcia-Medina JJ, Pastor-Grau A, del-Rio-Vellosillo M, Zanon-Moreno V, Pinazo-Duran MD. Unilateral and irreversible optic neuropathy associated to infliximab treatment: 3-year follow-up. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(6):765–6 ⁽²⁹⁾.
- **A7.** Nicolela Susanna F, Pavesio C. A review of ocular adverse events of biological anti-TNF drugs. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2020;10(1):11 ⁽²²⁾.
- **A8.** Bidaguren A, Müller-Thyssen A, Blanco A, Mendicute J, Úbeda M. Neuritis óptica desmielinizante tras tratamiento con Infliximab. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. 2007;82(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/s0365-66912007000200009> ⁽³⁰⁾.

9. RESULTADOS

9.1. CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un hombre de 58 años remitido en 2017 por su médico de cabecera a la consulta de Neurología para valoración de posible neuritis óptica en base a informe de consulta privada de oftalmología.

La historia clínica del paciente relativa al caso que nos ocupa es la siguiente:

- Es diagnosticado de Enfermedad de Crohn Ileal y perianal en el Hospital La Fe en 2008. Ha llevado varios tratamientos, presentando intolerancia a la Azatioprina y mala tolerancia al Metotrexato y al Adalimumab, motivo por el cual empezó a recibir tratamiento con Infliximab cada dos meses durante un año desde 2016 hasta marzo de 2017.
- Durante ese año tratado con Infliximab, aparecen y desaparecen espontáneamente síntomas visuales como visión borrosa en OD relacionados en el tiempo con los dos últimos goteros de Infliximab.
- En abril de 2017, ese síntoma de visión borrosa no desaparece, por lo que el paciente acude a consulta privada de oftalmología.
- La agudeza visual en OD es correcta, pero el Fondo de Ojo muestra edema de papila franco y un defecto pupilar aferente relativo (DPAR).
- Se solicita en la consulta privada OCT, retinografía y CV donde se evidencia edema, aunque no aporta imágenes.
- En anamnesis el paciente comenta síntomas de parestesias/disestesias en miembro inferior y hemicara izquierda, que coinciden en el tiempo con la visión borrosa del OD.
- Debido a que la desmielinización de las fibras nerviosas (tanto periféricas como centrales) es un posible efecto secundario del Infliximab, y ante la posibilidad de un cuadro sistémico y no sólo circunscrito al nervio óptico, desde consulta privada se deriva al Hospital Arnau de Vilanova solicitando una exploración neurológica para confirmar/descartar los síntomas

extraoculares y la valoración de una RM para buscar/descartar etiología del proceso. Se diagnosticó de neuritis óptica anterior con edema de papila, pero no presenta imagen.

- El paciente acude al Hospital dos meses más tarde, donde presenta alteración visual en OI con presencia de escotomas de pequeño tamaño bailantes tras el penúltimo gotero de Infliximab, se mantiene así unas 3 semanas y luego mejora. En OD se sigue apreciando visión borrosa con fotofobia tras dos días del último gotero de Infliximab sin mejoría.
- Se le interrumpe el tratamiento con Infliximab.

Antecedentes personales:

- No es diabético, ni hipertenso ni se le conocen antecedentes de dislipemias ni de cardiopatías
- Exfumador sin otros hábitos tóxicos
- Osteoporosis
- Déficit de vitamina D
- Antecedente oftalmológico: ambliopía relativa en OI por anisometropía. Por lo que su agudeza visual es OI es 0,4.

Antecedentes familiares: No refiere, excepto padre con Alzheimer.

EXPLORACIÓN REALIZADA POR EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL ARNAU DE VILLANOVA EN MAYO DE 2017:

- Defecto pupilar aferente relativo en OD, fuerza normal
- Exploración de reflejos tendinosos: normal
- Exploración de la fuerza: normal
- Exploración de la sensibilidad: normal

- Coordinación y marcha: normales
- Exploración de pares craneales: normal

Se solicitó **Resonancia Magnética** con **estudio vascular, análisis, ECG, PEV y valoración por oftalmología**.

Se valoró en **RM** con contraste Dotarem, estructuras cerebrales y cerebelosas de morfología, aspecto e intensidad de señal normal, sin áreas de captación anómala del contraste. Estudio de difusión sin hallazgos. Línea media centrada y sistema ventricular de tamaño normal. Estructuras oculares intra y extraconales simétricas y aparentemente normales.

En el **estudio vascular** se observan los troncos supraaórticos en número de 3. Carótidas primitivas e internas, y arterias vertebrales de morfología y calibre normal, sin áreas de estenosis significativas.

A nivel intracraneal se observan las estructuras vasculares que configuran el polígono de morfología y aspecto normal, sin áreas de estenosis ni malformaciones. Sistema venoso permeable.

El resultado de la analítica fue:

- Hemograma: normal
- Coagulación estándar: normal
- Trombofilia: Anticoagulante lúpico positivo (se solicitan nuevos análisis confirmatorios)
- Hormonas: TSH normal
- Autoinmunidad: Ac antinucleares negativo
- Proteínas específicas y Electroforesis de proteínas séricas: normal
- Ac antiaquaporina: negativos.
- Serología: Ac Treponema Pallidum, VIH: negativos

ECG con ritmo sinusal trazado normal.

VALORACIÓN POR EL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA EN EL HOSPITAL ARNAU DE VILLANOVA EN JULIO DE 2017:

- Agudeza visual utilizando la escala visual de Snellen de lejos: OD: 0,9 y OI: 0,4 (debida a la ambliopía previa)
- Biomicroscopía con lámpara de hendidura: Segmento anterior normal
- Presión intraocular dentro de rangos de normalidad
- **Fondo de Ojo:** nervio óptico OD con una discreta palidez temporal



Figura 9: Retinografía OD papila: discreta palidez temporal 2017.

Caso clínico

- **OCT de Nervio Óptico:** OD muestra pérdida de capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNR) discreta en sectores temporal y nasal

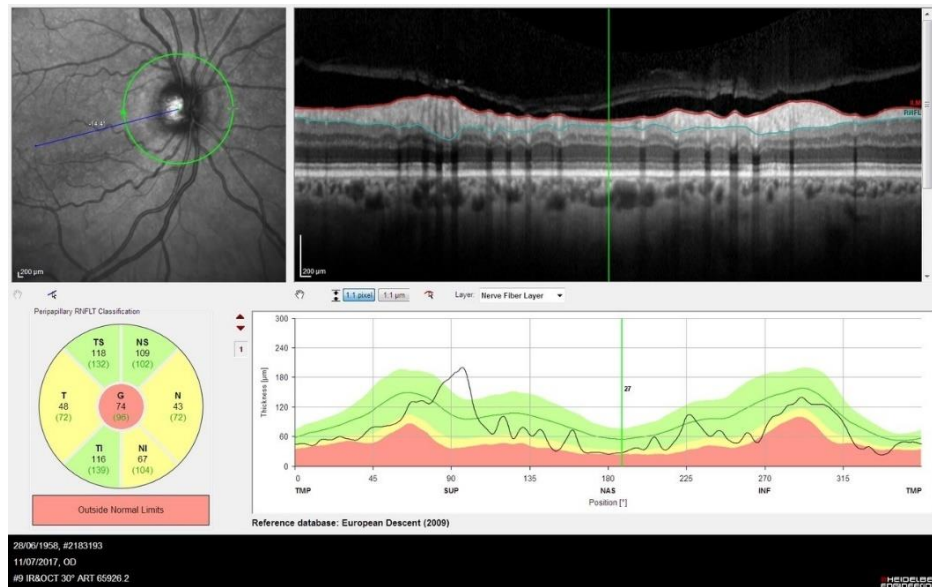


Figura 10: OCT Nervio Óptico OD adelgazamiento de CFNR 2017. Caso clínico

- **OCT de Nervio Óptico:** OI CFNR normal

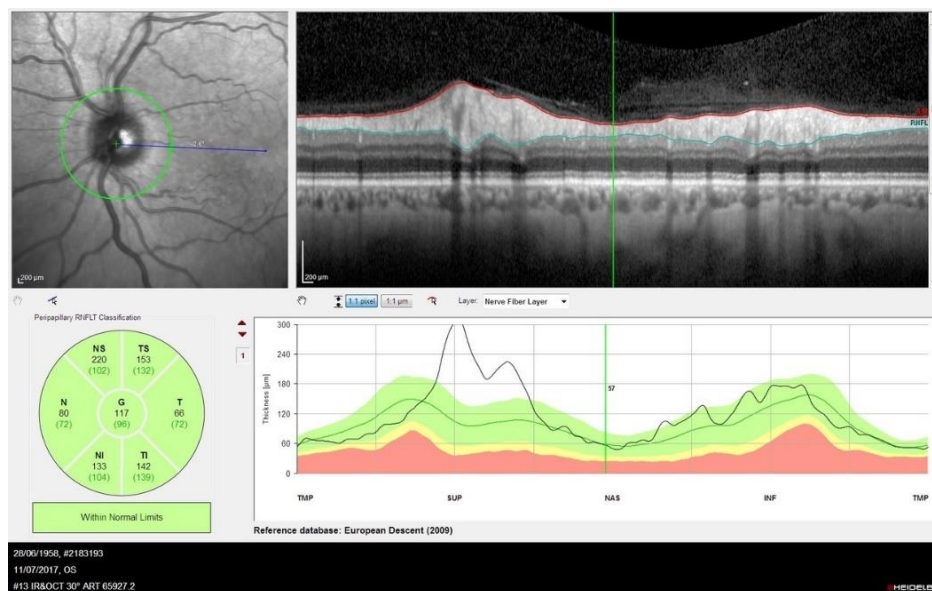


Figura 11: OCT OI normal 2017. Caso clínico

- **Campo Visual:** OD escotoma temporal inferior y superior

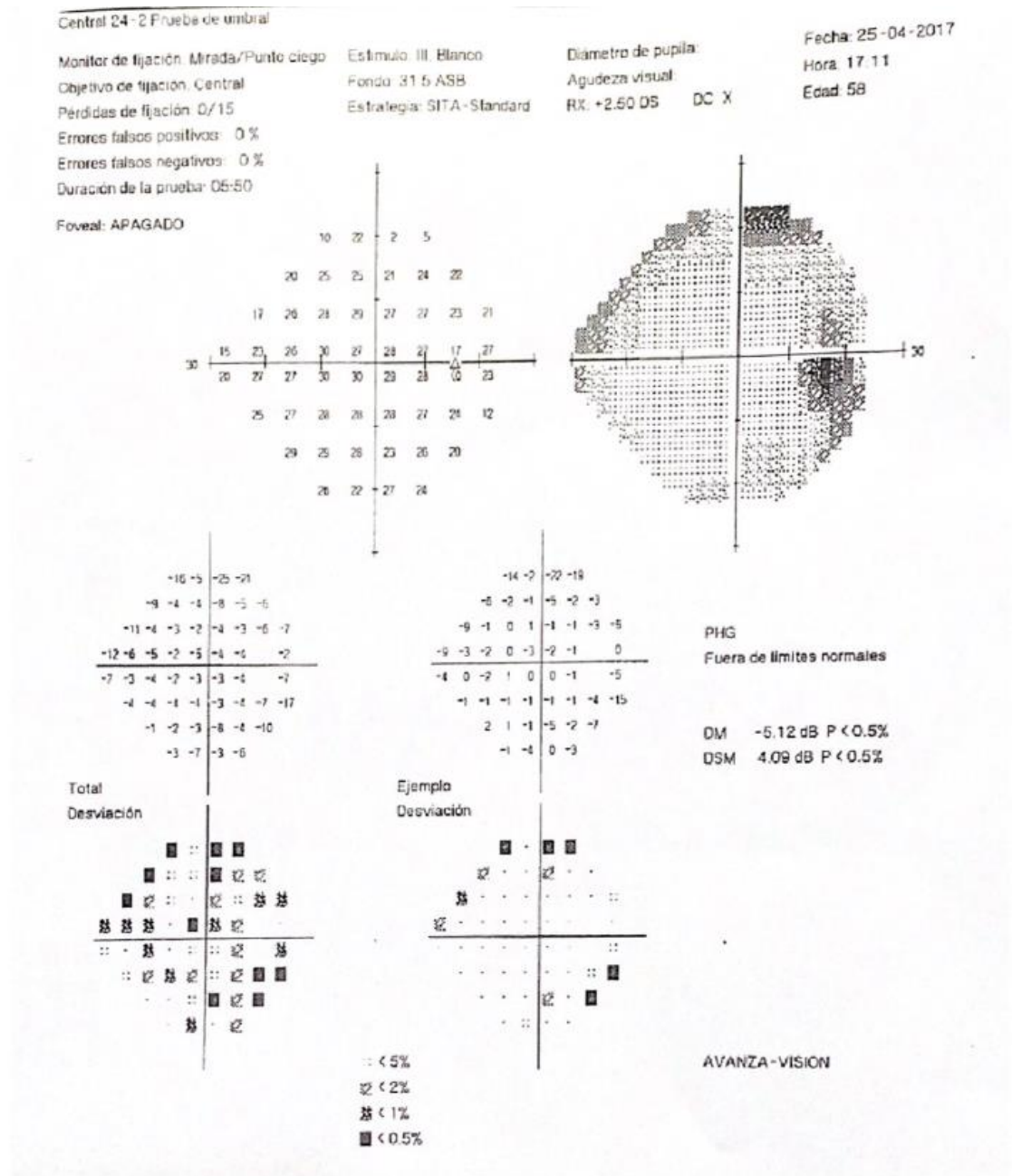


Figura 12: CV OD escotoma 2017. Caso clínico

- **Campo Visual: OI normal**

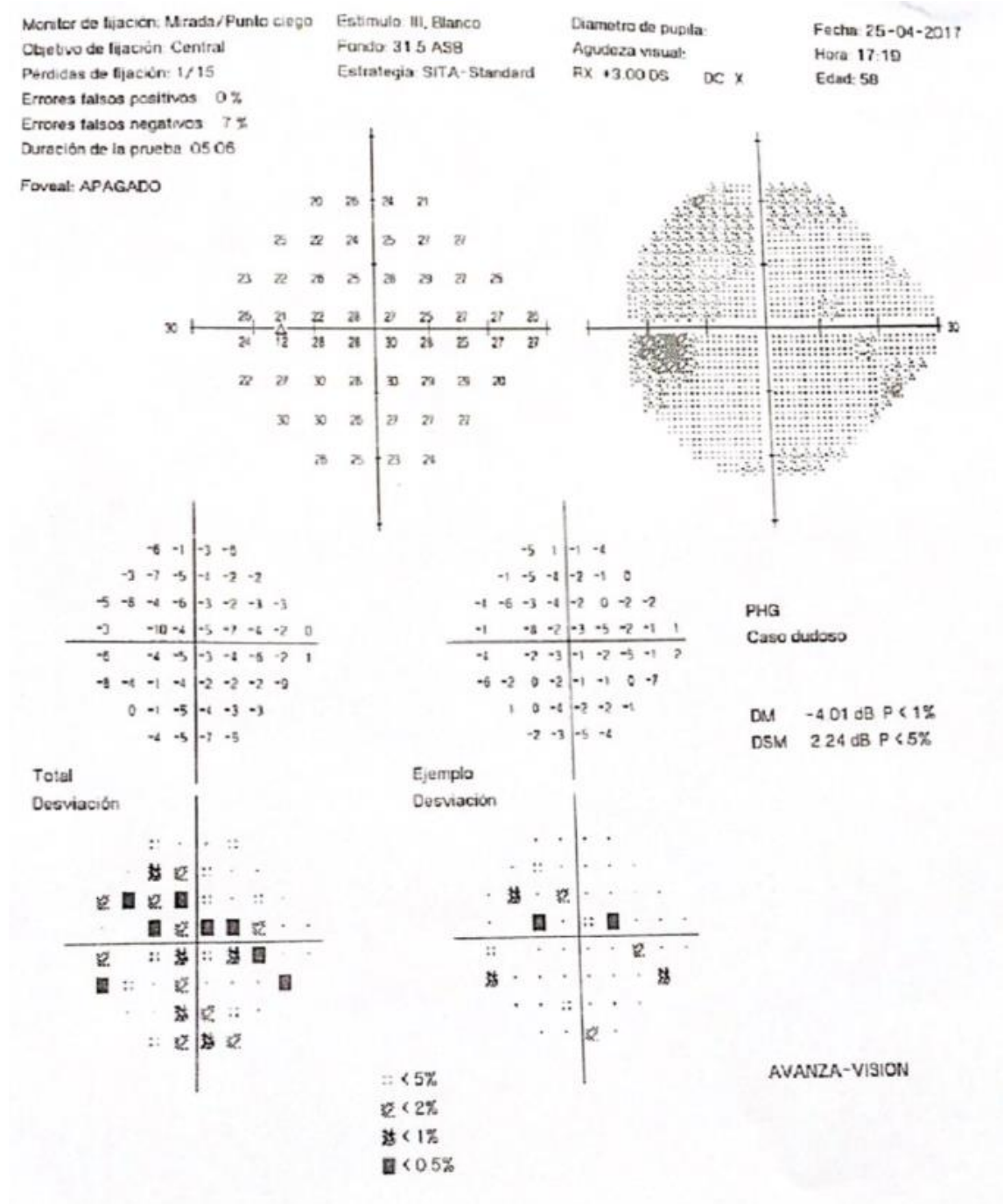


Figura 13: CV OI normal 2017. Caso clínico

- Los **Potenciales Evocados Visuales** (PEV) realizados en septiembre 2017 muestran latencia del componente P100 alargada en OD (comprándolo con el contralateral) y amplitud levemente disminuida. OI normal. Un aumento de latencia es muy sugestivo de la desmielinización.

VEP-Pattern

Protocolo / Ejecutar	N75 ms	P100 ms	N145 ms	P100 μV	Size
D - VEP					
Oz - Fz	90,00	112,00	146,00	3,2	16
I - VEP					
Oz - Fz	83,50	106,00	143,00	5,7	16

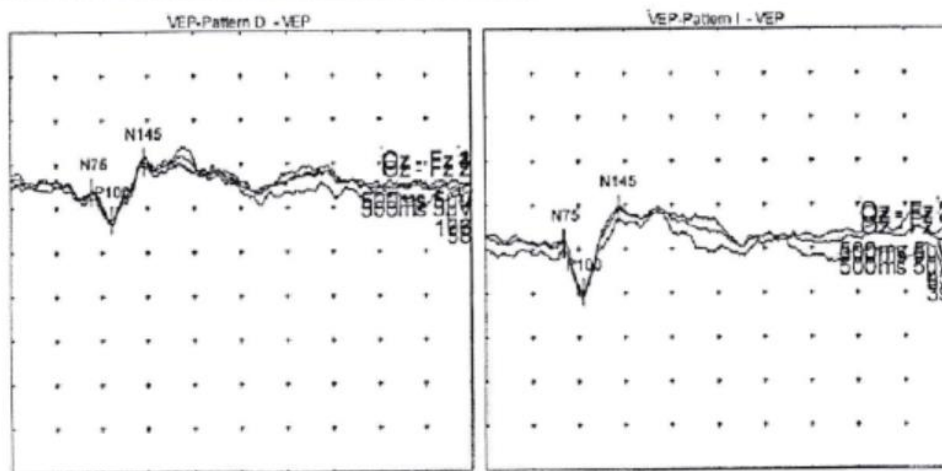


Figura 14: PEV OD y OI 2017. Caso Clínico

Con todos estos datos se diagnostica de neuritis óptica en OD probablemente secundaria al tratamiento con Infliximab.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:

Se realizan análisis de coagulación, trombofilia y bioquímica posteriores con resultados mejorados, como AC lúpico negativo entre otros.

En **posteriores valoraciones oftalmológicas** hasta la actualidad se determina:

- Recuperación de AV a 1.00 en OD y en OI sigue estable a 0,4 debido a su ambliopía previa.

- En **OCT** se observa discreto empeoramiento con pequeña pérdida de capas visuales por la degeneración axonal, pero permanece estable.

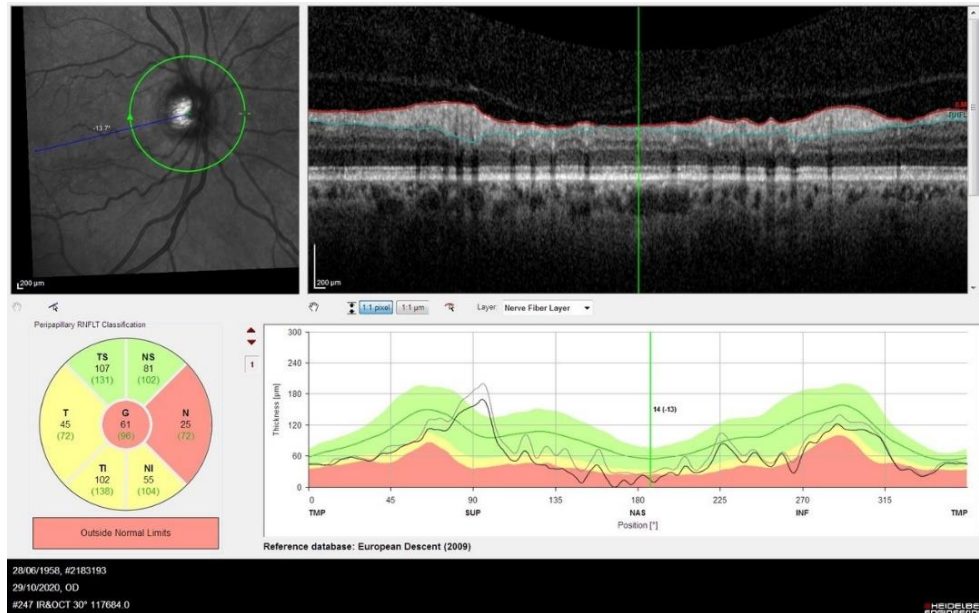


Figura 15: OCT OD: progresión en pérdida de CFNR 2020. Caso clínico

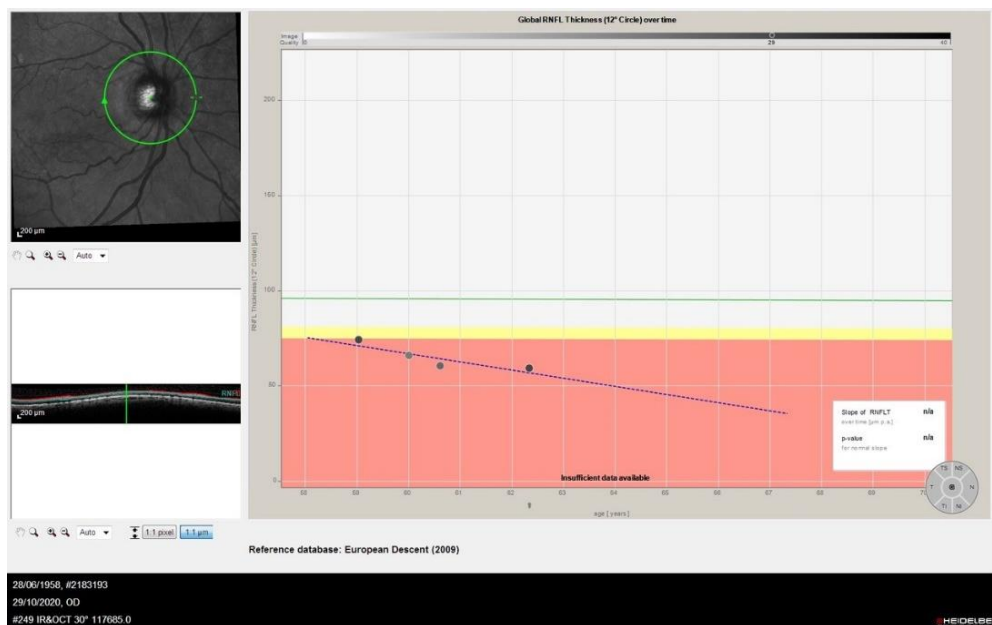


Figura 16: Progresión pérdida de CFNR OD medida con OCT 2020. Caso clínico

- **OCT** de Ol normal.

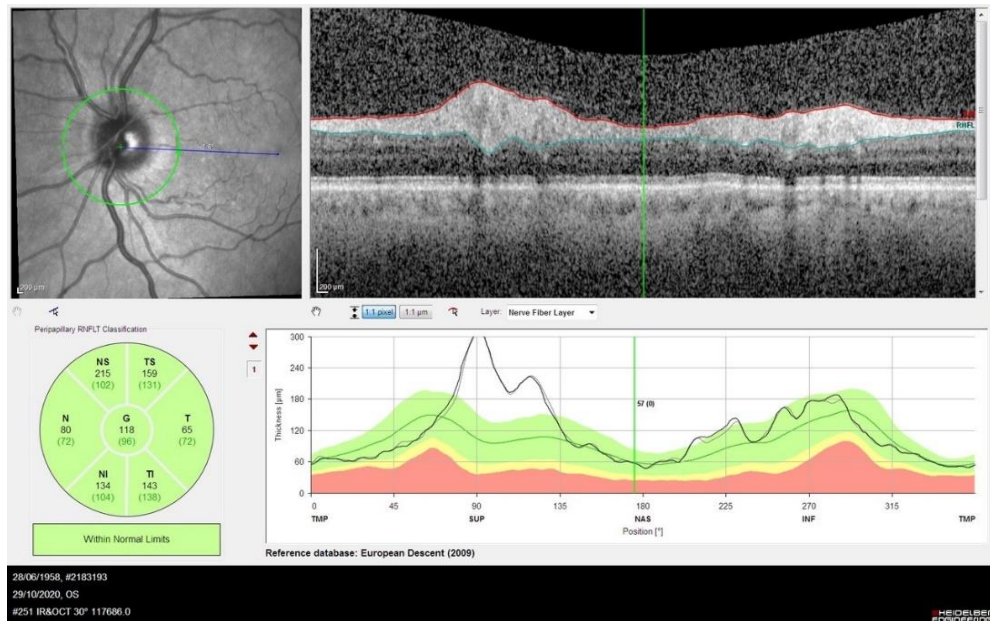


Figura 17: OCT Ol normal 2020. Caso clínico

- En **OCT** de capa de células ganglionares se observa pérdida en sector nasal de OD, permaneciendo estable hasta la fecha actual.

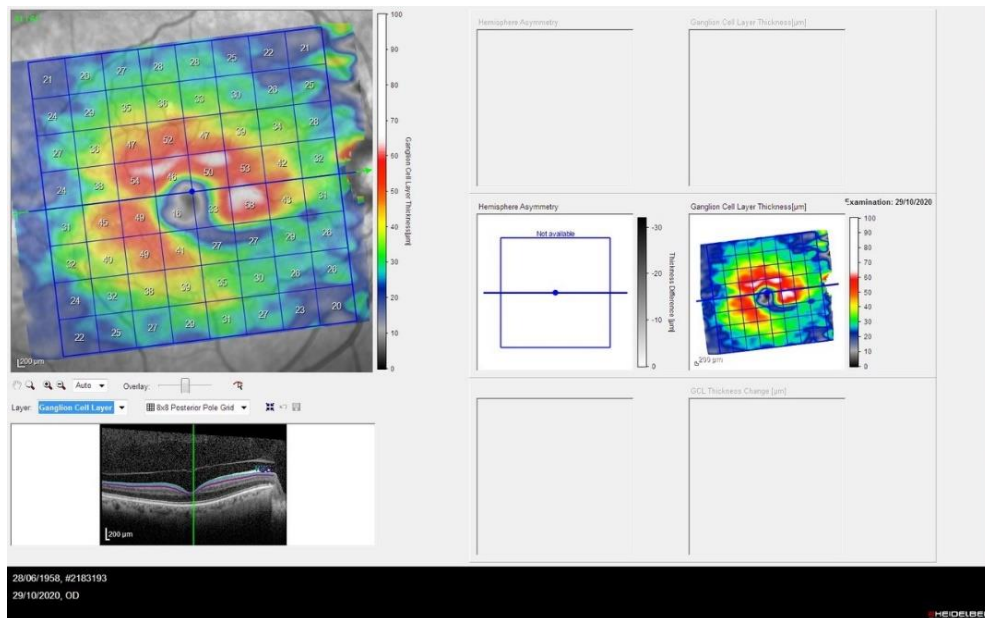


Figura 18: OCT OD células ganglionares 2020. Caso clínico

- **Campo Visual:** persisten escotomas en OD, pero la evolución es favorable.

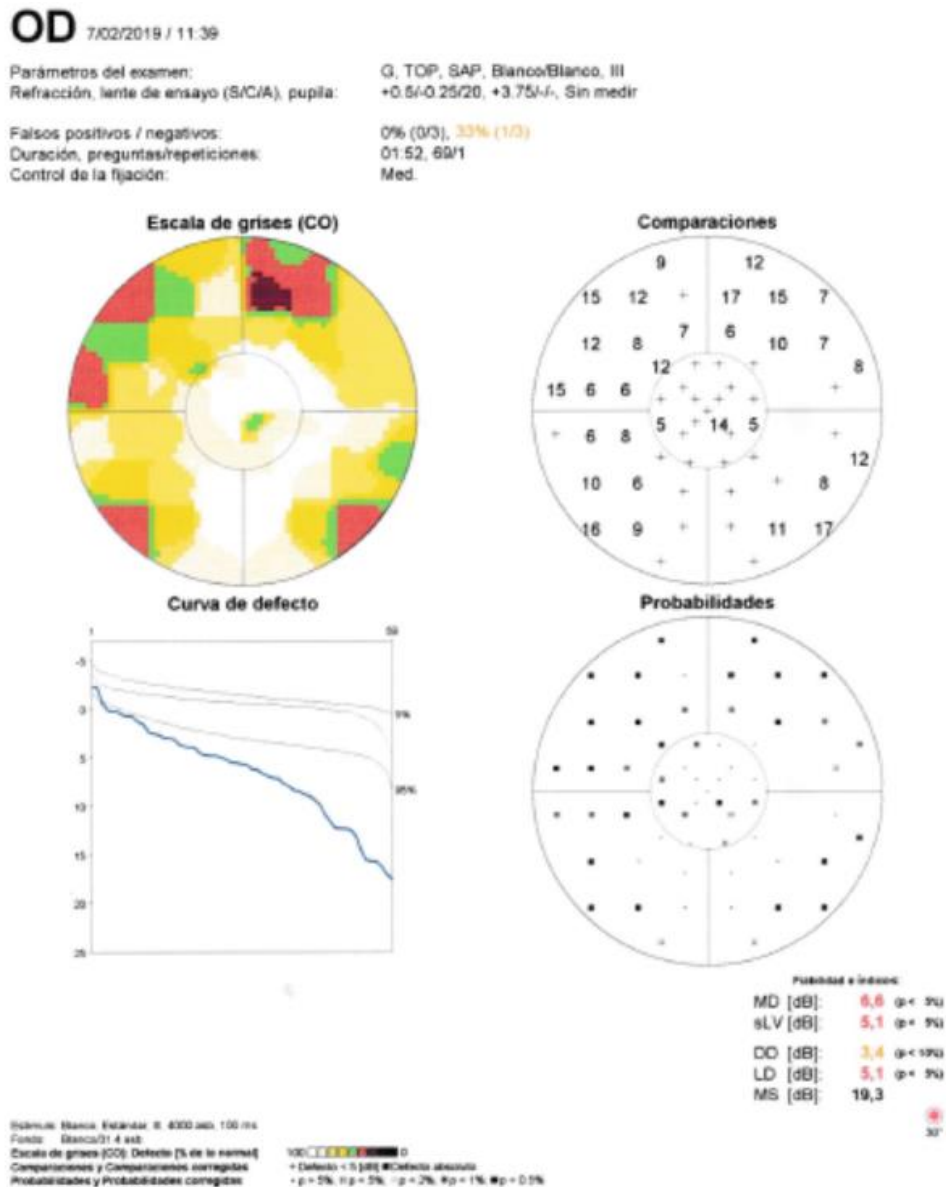


Figura 19: CV OD escotomas 2019. Caso clínico

- **Campo Visual: OI normal.**

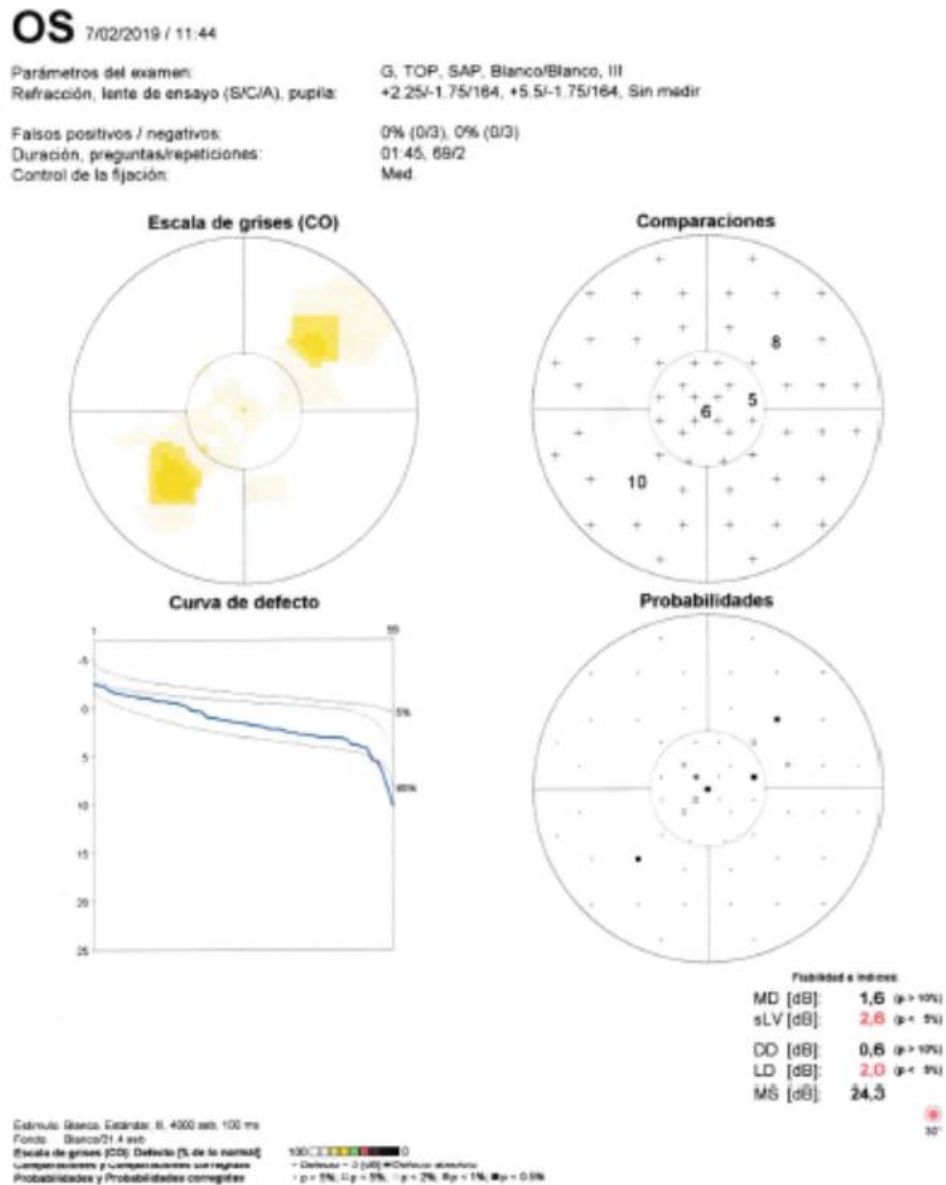


Figura 20: CV OI normal 2019. Caso clínico

- **Potenciales Evocados** realizados en enero de 2018: no muestran diferencias significativas con los PEV anteriores.

VEP-Pattern

Protocolo / Ejecutar	N75 ms	P100 ms	N145 ms	P100 μV	Size
I - VEP					
1 Oz - Fz					16
2 Oz - Fz					16
3 Oz - Fz	83,50	106,00	143,00	5,7	16
D - VEP					
1 Oz - Fz					16
2 Oz - Fz					16
3 Oz - Fz					16
4 Oz - Fz	90,00	112,00	146,00	3,2	16

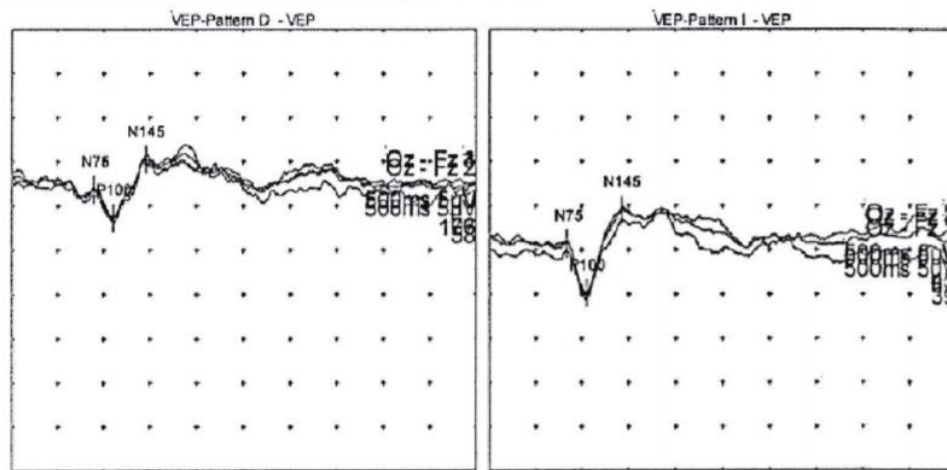


Figura 21: PEV 2018. Caso clínico

El paciente es estudiado por un comité multidisciplinar para valorar tratamiento ya que presenta recurrencia de lesiones en íleon y se encontraba sin tratamiento. Se acuerda iniciar tratamiento con Ustekinumab (Stelara®) que es un medicamento biológico indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de $TNF\alpha$ o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos⁽³¹⁾.

En estudio de trombofilia posterior el anticoagulante lúpico es negativo. En revisiones posteriores por Oftalmología se observa una mejoría de la agudeza visual en OD de 1.00 y en OI de 0,4, con estabilidad en las pruebas funcionales (CV) y un discreto empeoramiento en OCT con pequeña pérdida de capas visuales por la degeneración axonal, pero permaneciendo estable hasta la fecha.

En resumen, no hay datos de alteraciones que puedan causar el proceso desmielinizante, ya que la RM y el resto de las pruebas complementarias son normales. Por lo que se sugiere que los datos clínicos de neuritis óptica están muy probablemente relacionados con el Infliximab.

9.2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Para realizar una revisión bibliográfica de los artículos seleccionados, primeramente, indicamos en sucesivas tablas información extractada de los mismos para que la comparativa entre los casos clínicos estudiados en la bibliografía sea más ilustrativa. En la primera tabla (*Tabla 6*) abreviamos cada artículo de forma secuencial (A1-A8), así en las tablas posteriores nos referiremos a cada artículo por este código y no por su título. Las pruebas diagnósticas complementarias, resultados y tratamiento de los casos clínicos a que se refieren los artículos A1, A2, A5, A6 y A8 se detallan en la *Tabla 18* del *anexo 2*, y en la *Tabla 19* del *anexo 3*, las conclusiones de todos los artículos.

Los artículos A3, A4 y A7 son en sí mismos estudios de revisión bibliográfica del tema a que se refiere este trabajo y por ese motivo se analizan de forma individual (*Tablas 8, 9, 10, 11*).

Las tablas comparativas que se detallan en este apartado contienen la siguiente información:

- Información del artículo, calidad de su publicación, datos del paciente del caso clínico tratado, diagnóstico previo, primer síntoma y enfermedad que desarrolló (*Tabla 6*).
- Evolución de los casos clínicos de la bibliografía (*Tabla 7*).
- Estado final de los pacientes analizados en la bibliografía (*Tabla 12*).

Tabla 6: Pacientes y publicación de los artículos seleccionados. *Elaboración propia.*

TÍTULO DEL ARTÍCULO SELECCIONADO	CÓDIGO	Tipo de Desmielinización	SÍNTOMA INICIAL	PACIENTE	DIAGNÓSTICO	IMPACTO DE LA REVISTA
<i>Infliximab and anterior optic neuropathy: case report and review of the literature. Jane W Chan 1, Alberto Castellanos. 2010.</i>	A1	Neuropatía óptica anterior tóxica bilateral	Durante su tercera perfusión de Infliximab, inicio repentino de visión borrosa bilateral con defectos bilaterales inferiores en el campo. Negó cualquier dolor con el movimiento de los ojos.	Varón, 68 años	Esofagitis de Crohn	<p>Graef's Archive for Clinical and Experimental...</p> <p>Q1 Ophthalmology best quartile</p> <p>SJR 2019 1.27 powered by scimagojr.com</p>
<i>Optic neuritis after Infliximab therapy. César Faillace, João Ricardo Maltez de Almeida, Jozélio Freire de Carvalho. 2013.</i>	A2	Neuritis óptica	Visión borrosa en OI, en 4 perfusión, seguida de hemiparesia ipsilateral que en 5 días evoluciona en amaurosis ceguera transitoria causada por una afección del nervio óptico.	Mujer mulata, 53 años	Artritis reumatoide y osteoporosis	<p>Rheumatology International</p> <p>Q2 Rheumatology best quartile</p> <p>SJR 2019 0.69 powered by scimagojr.com</p>
<i>Optic neuritis associated or not with TNF antagonists in patients with inflammatory bowel disease. Benjamin Alexandre,a, et al. 2016.</i>	A3	12 casos de NO, 10 con terapia anti-TNF. Se compara para saber si NO asociada o no con Anti TNF α	Dolor (>90%) agravado por movimientos oculares. Fotopsias con movimiento ocular. Fenómeno Uhthoff. AV deteriorada [90%] [10/10 a ninguna percepción de la luz] Visión borrosa	Casos con enfermedad inflamatoria intestinal	Enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa	<p>Journal of Crohn's and Colitis</p> <p>Q1 Gastroenterology best quartile</p> <p>SJR 2019 2.86 powered by scimagojr.com</p>

Tabla 6: Pacientes y publicación de los artículos seleccionados. *Elaboración propia.*


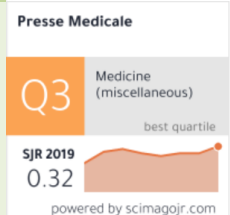



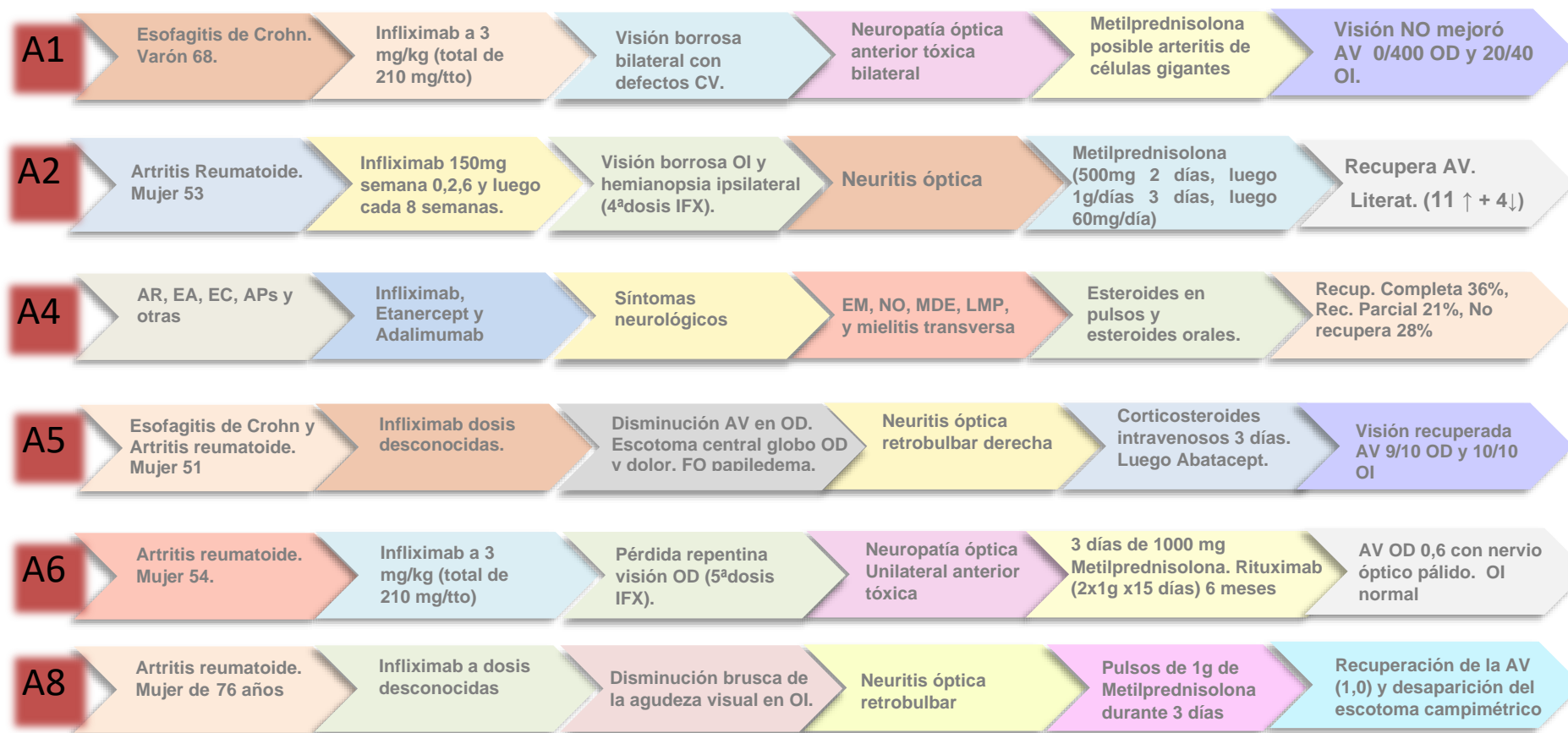
TÍTULO DEL ARTÍCULO SELECCIONADO	CÓDIGO	Tipo de Desmielinización	SÍNTOMA INICIAL	PACIENTE	DIAGNÓSTICO	IMPACTO DE LA REVISTA
<i>CNS Demyelination with TNF-α Blocker, Kemanetzoglou E, Andreadou E. 2017.</i>	A4	EM, NO, MED (efecto desmielinizante monofásico) y LMP	Síntomas neurológicos	Varones 39% (27-17 años) Mujeres 61% (46-57 años)	AR, APs, EA (Espondilitis anquilosante), EC y otras	 <p>Current Neurology and Neuroscience Reports</p> <p>Q1 Neurology (clinical)</p> <p>best quartile</p> <p>SJR 2019 1.3</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
<i>Optic neuritis associated to treatment with Infliximab. Emmanuelle Melgar, Anne-Laure Liegeon. 2016.</i>	A5	Neuritis óptica retrobulbar derecha	Disminución rápidamente progresiva de la AV en OD. Escotoma central, globo ocular con dolor y dolor a la palpación y movilización del globo derecho. La AV era muy baja en OD y normal en OI. FO con papiledema.	Mujer, 51 años	Artritis reumatoide	 <p>Presse Medicale</p> <p>Q3 Medicine (miscellaneous)</p> <p>best quartile</p> <p>SJR 2019 0.32</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
<i>Unilateral and irreversible optic neuropathy associated to Infliximab treatment: 3-year followup. Jose Javier Garcia-Medina, Ana Pastor-Grau, Monica del-Rio-Vellosillo, et al. 2016.</i>	A6	Neuropatía óptica Unilateral anterior tóxica (NO)	Pérdida repentina de la visión en OD, 5 días después de recibir la quinta dosis mensual de Infliximab.	Mujer, 54 años	Artritis reumatoide	 <p>Scandinavian Journal of Gastroenterology</p> <p>Q2 Gastroenterology</p> <p>best quartile</p> <p>SJR 2019 0.8</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
<i>A review of ocular adverse events of biological anti-TNF drugs. Fernanda Nicolela Susanna, and Carlos Pavesio. 2020.</i>	A7	NO, Uveítis, Escleritis, Miositis ocular y Toxicidad retiniana.	Se trata de una revisión sobre distintos fármacos Anti-TNF para distintos diagnósticos, con distintos efectos adversos.	Muchos pacientes de distintas edades	Enfermedades reumáticas.	 <p>Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection</p> <p>Q3 Infectious Diseases</p> <p>best quartile</p> <p>SJR 2019 0.48</p> <p>powered by scimagojr.com</p>

Tabla 6: Pacientes y publicación de los artículos seleccionados. *Elaboración propia.*

TÍTULO DEL ARTÍCULO SELECCIONADO	CÓDIGO	Tipo de Desmielinización	SÍNTOMA INICIAL	PACIENTE	DIAGNÓSTICO	IMPACTO DE LA REVISTA
Neuritis óptica desmielinizante tras tratamiento con Infliximab. Bidaguren A, Müller-Thyssen A, Blanco A, Mendicute J, Úbeda M. 2007	A8	Neuritis óptica retrobulbar	Disminución brusca de la agudeza visual en OI.	Mujer, 76 años	Artritis reumatoide	 <p>Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología</p> <p>Q4 Ophthalmology</p> <p>best quartile</p> <p>SJR 2019 0.24</p> <p>powered by scimagojr.com</p>

EVOLUCIÓN DE LOS CASOS CLÍNICOS ANALIZADOS EN LA BIBLIOGRAFÍA

Tabla 7: Evolución de los casos clínicos. *Elaboración propia.*



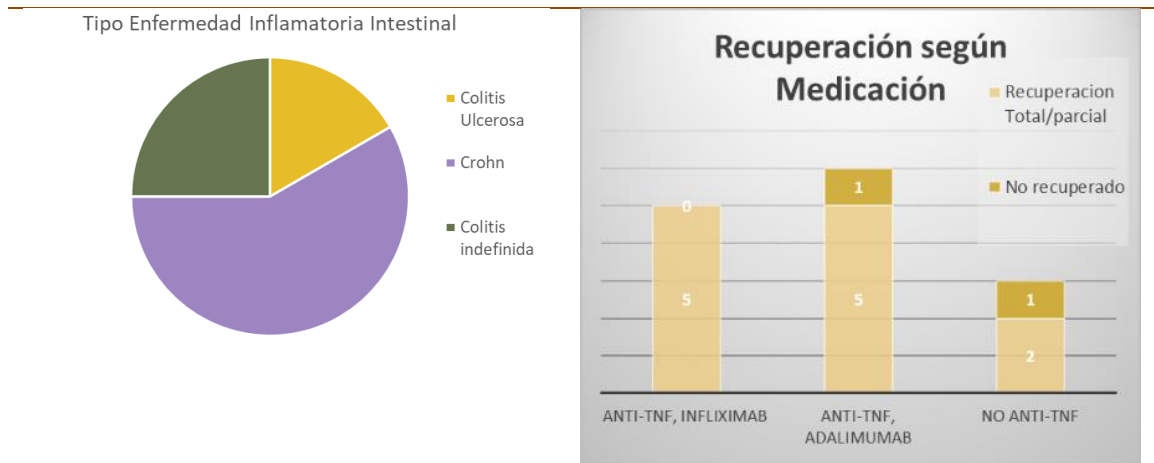
ANÁLISIS DEL ARTÍCULO A3. Optic neuritis associated or not with tnf antagonists in patients with inflammatory bowel disease. 2016.⁽²⁷⁾

El artículo selecciona de *Pubmed* los siguientes estudios y detalla sus conclusiones:

- En un estudio de cohorte poblacional de 26.540 pacientes con enfermedad inflamatoria encontraron que la NO se produjo con una frecuencia similar entre aquellos pacientes tratados con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (no Anti TNF- α) y aquellos expuestos a biológicos Anti TNF- α .
- En otro estudio español de 20.000 pacientes tratados con terapia Anti TNF- α para la artritis reumatoide, se informó de neuritis óptica en una incidencia de 0,19 por 1000 pacientes-año.
- Hubo 30 casos de NO en pacientes que reciben diversas terapias Anti TNF- α (Infliximab, Adalimumab y Etanercept). Se prescribieron terapias biológicas para la EC, Colitis Ulcerosa, artritis reumatoide, artritis psoriásica, poliartritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante y uveítis recurrente. En conclusión, las características de NO son globalmente iguales entre pacientes con EII y sin EII.

Se eligió un primer grupo de 12 adultos con Enfermedad Inflamatoria Intestinal que sufrieron una neuritis óptica, a algunos se les había tratado con Anti TNF- α y a otros con otra medicación. Había triple de mujeres que de hombres y el rango de edad era de 20 a 50 años. La recuperación de estos, así como la distribución de pacientes según el tipo de enfermedad se muestra en la [Tabla 8](#).

Tabla 8: Distribución de casos A3 según EII, fármaco y recuperación.
Elaboración propia.



Se estudió un segundo grupo de 26 adultos (incluidos los 12 anteriores) con Enfermedad Inflamatoria Intestinal que sufrieron una neuritis óptica, y de la misma forma, a algunos se les había tratado con Anti TNF- α y a otros con otra medicación. En la siguiente tabla se especifica la comparativa según el medicamento de la evolución y tratamiento de dichos pacientes.

Este artículo concluye que, en la mayoría de los pacientes del estudio tratados con Anti TNF- α se produjo una mejoría parcial o total de la agudeza visual. Pero la neuritis óptica, que es la manifestación ocular más significativa, se dio en porcentajes similares para pacientes tratados con Anti TNF- α y para los tratados con otros fármacos modificadores de la enfermedad.

Tabla 9: Datos de pacientes del A3, según medicados o no por Anti TNF- α . Elaboración propia.



ANÁLISIS DEL ARTÍCULO A4. CNS Demyelination with TNF- α Blockers. 2017.⁽¹⁸⁾

Se estudiaron 122 casos con efectos desmielinizantes del SNC durante el tratamiento con Anti TNF- α . La media de edad de dichos pacientes fue de 45 años, sin antecedentes familiares relevantes. El tiempo medio de exposición a los bloqueadores del TNF- α antes de la aparición de los síntomas, fue de 17 meses y el tiempo medio entre el inicio del Anti TNF- α y la aparición de los síntomas fue de aproximadamente 5 meses. El tiempo medio de seguimiento fue de 12,78 meses.

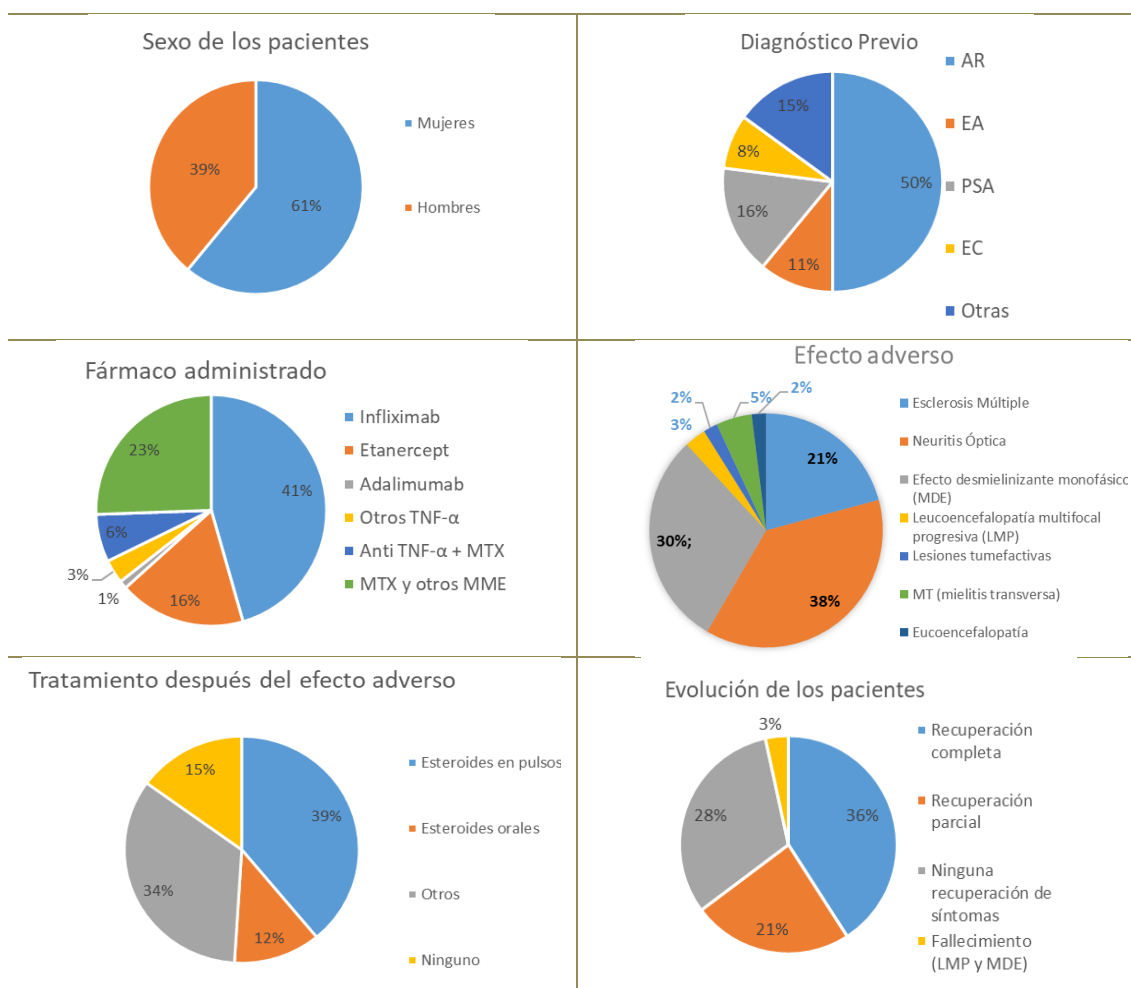
Los datos y su distribución de estos 122 casos se resumen en los gráficos de la [Tabla 10](#), donde se observa que la AR es el diagnóstico previo más repetido, la NO es el efecto adverso más frecuente, el Infliximab el Anti TNF- α más administrado y la recuperación de la visión es favorable en la mayoría.

Sobre la evolución de la enfermedad reumática, el artículo incide que los bloqueadores del TNF- α se recomiendan para pacientes con enfermedad reumática que no respondan a al menos otros dos medicamentos modificadores de la enfermedad. Pero no existen muchos informes sobre la evolución de la enfermedad reumática en aquellos pacientes que se ha suspendido el tratamiento con bloqueador del TNF- α tras haberse detectado un efecto desmielinizante.

Sobre la evolución de la desmielinización del SNC asociada con bloqueadores del TNF- α el artículo concluye que, aunque la desmielinización del SNC después del tratamiento con bloqueadores del TNF- α no se asocia necesariamente con la duración del tratamiento, éste debe suspenderse ante la aparición de síntomas neurológicos inexplicables.

Por otro lado, no existen recomendaciones claras para el manejo del proceso desmielinizante del SNC. En la mayoría de los casos, la pauta estándar para la desmielinización del SNC es la administración de esteroides, ya sean pulsos u orales, con buenos resultados a corto plazo, aunque el curso de la enfermedad desmielinizante parece impredecible.

Tabla 10: Datos de los pacientes del A4. Elaboración propia.



El artículo no se decanta por una clara relación entre la terapia Anti TNF- α y la desmielinización. Argumenta a favor de ésta, por el gran número de trastornos desmielinizantes publicados en la literatura en ensayos clínicos de bloqueadores del TNF- α en pacientes con EM, o por la edad tardía de inicio de la desmielinización.

Pero también argumenta en contra de esta relación, por la baja incidencia de estos efectos secundarios, por la hipótesis de que los pacientes con enfermedades autoinmunes podrían ser genéticamente propensos a desarrollar otra enfermedad autoinmune, un hecho que podría predisponerlos a la desmielinización del SNC independientemente del uso de Anti TNF- α , o porque

el uso de tales terapias podría simplemente desenmascarar una EM latente. Recordando que los bloqueadores del TNF- α son opciones terapéuticas para pacientes que ya han recibido tratamiento con otros agentes inmunosupresores, los cuales podrían ser también causantes de estos efectos.

Concluye que si los bloqueadores del TNF- α causan directamente desmielinización o desencadenan una predisposición desmielinizante preexistente, sigue siendo incierto.

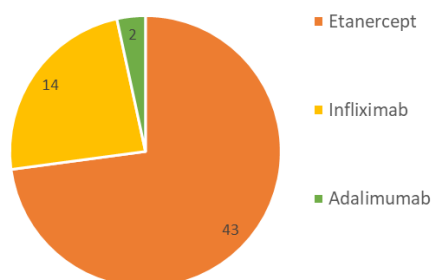
ANÁLISIS DEL ARTÍCULO A7. A review of ocular adverse events of biological anti-TNF drugs. 2020⁽²²⁾.

El objetivo de este estudio fue revisar los posibles efectos adversos oculares de los agentes Anti TNF- α , indicados en el tratamiento de afecciones reumáticas con diversos fármacos: Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab y Certolizumab. Muchos de los efectos adversos oculares informados en esta revisión, como la aparición de uveítis, NO, escleritis y endoftalmitis entre otras, pueden considerarse un efecto adverso del Anti TNF- α .

En la *Tabla 11* se ve que la uveítis espontánea según muchos estudios se da más frecuentemente, bajo Etanercept que bajo Infliximab.

Tabla 11: Asociación del tipo de fármaco con la Uveítis. Elaboración propia.

anti-TNF asociado con Uveitis



Los mecanismos por los cuales los inhibidores de TNF- α producen los efectos inflamatorios adversos no están claros. Una hipótesis podría ser la relación entre los niveles de TNF- α e interferón y el papel del aumento de interferón en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Pero los últimos avances indican que estos efectos adversos oculares podrían estar relacionados con la dosis y de hecho podrían controlarse con una dosis alta, en comparación con la dosis estándar administrada para la enfermedad reumática inflamatoria.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en *PubMed* y el resultado se resume en la [Tabla 12](#) donde se describen los efectos oculares adversos, según cada uno de los fármacos Anti TNF- α y la ocurrencia o epidemiología en los casos que estudia este artículo.

Se puede observar que la neuritis óptica es el efecto adverso ocular que más frecuentemente se produce. Para ese efecto desmielinizante, se desglosan los casos de dos estudios diferentes, tal y como se observa en dicha tabla.

Tabla 12: Efectos adversos según el Anti TNF- α . Elaboración propia.

Anti TNF-α		Efecto ocular adverso		Epidemiología	
ETANERCEPT	Se notificaron varios trastornos desmielinizantes asociados con Anti TNF-α. Muchos artículos muestran la asociación entre NO y Etanercept concluyendo que los pacientes en tratamiento con Anti TNF-α deben ser monitorizados de cerca por el posible desarrollo de síntomas oftalmológicos o neurológicos.	Uveítis	43		
		Escleritis	14		
		NO	169	50	
		Miositis ocular	2		
INFLIXIMAB	Se desconoce el número exacto de casos que presentan NO como efecto del Infliximab u otros inhibidores del TNF, pero muchos informes avalan la aparición de NO durante el tratamiento con Infliximab. La mayoría se presenta con afectación bilateral y retrobulbar, pero se observan patrones diferentes.	Uveitis	18		
		Escleritis	1		
		NO	122	40	
		Endoftalmitis	3		
ADALIMUMAB	Tiene 12 indicaciones, incluidas la uveítis no infecciosa, posterior y panuveítis. El tratamiento con Adalimumab para la uveítis sigue siendo sistémico y seguro, aunque se necesita más investigación.	Uveítis	3		
		NO	55	4	
		Endoftalmitis	1		
	Una revisión reciente encontró que el Adalimumab redujo el riesgo de fracaso del tratamiento y podría ser una opción prometedora para reducir la actividad inflamatoria, ganar AV y ahorrar corticosteroides en la uveítis no infecciosa.	Toxicidad retiniana	2		
		Oftalmoplejía	1		
GOLIMUMAB O CERTOLIZUMAB	Son tipos de Anti TNF-α nuevos, y hay poca evidencia sobre los efectos adversos oculares. El Golimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano. El Certolizumab está indicado para el tratamiento de la AR moderada a grave, la artritis psoriásica y la EC.	Neuritis óptica	5		
BIOSIMILARES	No hay mucha experiencia en la práctica clínica de estos nuevos fármacos que todavía son limitados; pero una revisión mostró que el biosimilar tiene una seguridad y eficacia comparable a los actuales. Pero se deben controlar de cerca posibles efectos adversos oculares.				

En la *Tabla 13* se ve la proporción de estos casos adversos según el fármaco Anti TNF- α , donde se observa que el Etanercept es el que en estos estudios más efectos desmielinizantes produce. De la misma forma, la neuritis óptica se produce como efecto adverso del Etanercept primeramente y del Infliximab en el segundo lugar.

Tabla 13: Casos de efectos adversos por tipo Anti TNF- α . Elaboración propia.

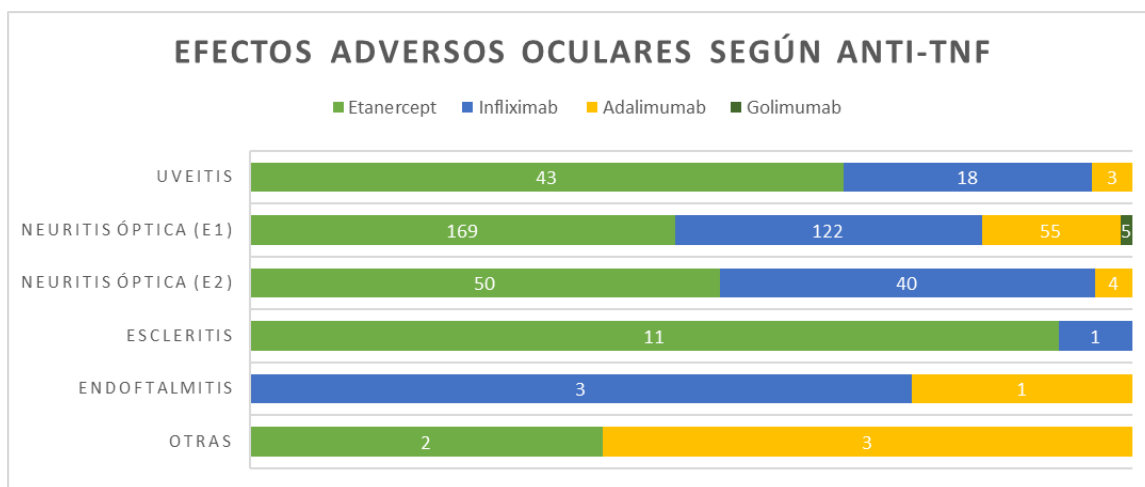


Tabla 14: Estado final del paciente de cada caso clínico. *Elaboración propia.*

ART.

ESTADO FINAL DEL PACIENTE

A1

Los síntomas del paciente describieron una neuropatía óptica anterior y su visión no mejoró significativamente después de 5 meses. Se estudiaron 13 pacientes más de la literatura, 3 de ellos con AR recibieron Metilprednisolona por posible arteritis de células gigantes pero su visión no mejoró. Los otros diez, con neuritis óptica retrobulbar, recuperaron su visión después de la Metilprednisolona. La AV fue de 20/400 OD y 20/40 OI, con palidez del disco del OD mayor que en OI. La OCT reveló adelgazamiento de la CFNR en OD en el cuadrante superior y en OI en el cuadrante temporal y superior.

A2

Se trató con terapia de Metilprednisolona (500 mg durante 2 días y después de 1 g / día durante 3 días más) seguido de Prednisona 60 mg/día. Recuperó la agudeza visual. Un estudio (*Simsek et al.*) de 15 pacientes con NO demostró que la mayoría estaba relacionada al Infliximab (n=8), al Etanercept (n=5) y al Adalimumab (n=2), de esta muestra de 15, 11 recuperaron la visión y 4 no.

A3

La mayoría de los pacientes del estudio tratados con Anti TNF- α tuvieron una mejoría parcial o total de la AV, aunque las manifestaciones oculares se dieron en porcentajes similares para pacientes tratados con Anti TNF- α y para los tratados con otros fármacos modificadores de la enfermedad. La gravedad de la AV inicial y la asociación con EM, están directamente relacionados con el resultado visual y el riesgo de recaída.

A4

De los 122 pacientes del estudio, el 36% tuvo una recuperación completa, el 21% una recuperación parcial, el 28% no recuperó la visión y el 2,4% falleció. El artículo recomienda que los bloqueadores del TNF- α se administren sólo cuando los pacientes no respondan a al menos otros dos medicamentos modificadores de la enfermedad. Y habría que interrumpir el tratamiento con bloqueador del TNF- α tras detectarse efecto desmielinizante.

Tabla 14: Estado final del paciente de cada caso clínico. *Elaboración propia.*

ART.

ESTADO FINAL DEL PACIENTE

A5

Los síntomas mejoraron tras la suspensión del Infliximab y se produjo una recuperación completa de la neuritis óptica 12 meses después de la retirada de éste, habiéndose sustituido a los 6 meses por Abatacept. La AV mejoró significativamente a 9/10 en OD y 10/10 en OI. Esto podría sugerir un vínculo entre el Infliximab y el desarrollo de la neuritis óptica.

Se decidió no introducir inmunomoduladores o tratamiento inmunosupresor para la enfermedad desmielinizante, pero se realizan seguimientos con RMs cada 6 meses.

Analiza en la literatura muchos estudios controlados con resultados muy variados e incluso contradictorios. Unos sugieren una relación clara entre el Anti TNF- α y el desarrollo de la neuritis óptica sobre todo basándose en una relación temporal cuando no hay otros síntomas presentes. Otros, sin embargo, concluyen que el porcentaje de NO es parecido en pacientes tratados con Anti TNF- α que en los tratados con otros fármacos no biológicos. Otros no concluyen nada debido al bajo nivel de evidencia del estudio. Y, por último, el resto sugieren que son la EM latente o la propensión para sufrir EM o enfermedad desmielinizante, las causas de la neuritis óptica y no el efecto adverso del fármaco Anti TNF- α .

A6

Cuando se interrumpió el Infliximab para tratar al paciente de AR, durante 6 meses se administró Rituximab intravenoso (dos infusiones de 1000 mg cada 15 días) como nuevo tratamiento para la AR. Cuatro meses después, el paciente mostró una mejor AV corregida de 0,6 en OD con un nervio óptico pálido. Durante los 3 próximos años se observó mejoría en AV y en el Campo Visual presentó variabilidad moderada sin progresión clara, siendo el OI normal. Las manifestaciones de su AR están bajo control con Rituximab.

A7

Cuando a los pacientes se les diagnostica NO, se le deben administrar esteroides en pulso seguido de esteroides orales. En la literatura buscada, nueve de cada quince pacientes experimentaron recuperación completa de la visión

Tabla 14: Estado final del paciente de cada caso clínico. *Elaboración propia.*

ART.

ESTADO FINAL DEL PACIENTE

A8

tras el tratamiento. Además, se debe considerar evitar terapias Anti TNF en pacientes con antecedentes de enfermedad desmielinizante. Las estrategias de tratamiento tras efectos adversos oculares pasan por discontinuar el fármaco. La sustitución por esteroides son una buena opción; sin embargo, esto puede ser una solución a corto plazo en muchos casos. Otra posibilidad que se consideró efectiva en la literatura fue cambiar a otros fármacos inmunosupresores u otras clases de agentes Anti TNF- α ; sin embargo, puede ocurrir una recaída después de la introducción de otro Anti TNF- α . Por último, si la suspensión del Anti TNF- α no es una opción, se puede realizar un pretratamiento con esteroides antes de la infusión de Anti TNF- α , ya que se han descrito resultados positivos.

El paciente presenta una clara recuperación de la AV (1,0) así como la desaparición del escotoma campimétrico en los sucesivos controles hasta el momento actual.

10. DISCUSIÓN

La neuritis óptica tóxica consiste en una inflamación del nervio óptico como efecto adverso tras la administración de un fármaco que tiene como resultado una brusca disminución de la agudeza visual y otras alteraciones visuales.

Los tratamientos biológicos con fármacos inhibidores del TNF- α (entre ellos el Infliximab) presentan una opción terapéutica revolucionaria para una serie de enfermedades reumáticas inflamatorias como la AR o EC, pero pueden dar lugar a efectos desmielinizantes entre los cuales se encuentra la neuritis óptica, por lo que se estudia una posible relación entre el uso del Anti TNF- α y la desmielinización.

Existe un debate sobre la cuestión de si los efectos desmielinizantes en pacientes que habían recibido previamente bloqueadores del TNF- α eran el resultado de descubrir una enfermedad desmielinizante latente como la EM, o se trata de un efecto adverso desmielinizante debido al Anti TNF- α , siendo éste, el responsable de inducir una desmielinización en el sistema nervioso central y/o periférico o simplemente se trata de una coexistencia accidental de ambas⁽³²⁾.

El motivo por el cual consulta nuestro paciente es la aparición de alteraciones visuales con presencia de escotomas, visión borrosa y fotofobia tras recibir tratamiento con Infliximab por una enfermedad de Crohn, lo que plantea el diagnóstico de una posible neuritis óptica secundaria al Infliximab.

En la revisión bibliografía realizada, la neuritis óptica por Anti TNF- α típicamente se presenta con una pérdida repentina de visión, visión borrosa y en algunos casos con dolor a la movilidad tras haber recibido más de un gotero de Infliximab. En nuestro caso los síntomas son similares, quien además presenta fotofobia y escotomas.

Tratamos de comparar las características de nuestro paciente con los casos descritos en la bibliografía analizada, y observamos las siguientes similitudes y discrepancias:

- Nuestro paciente es un varón, que no es lo predominante entre los afectados por NO, ya que en los artículos revisados el 61% son mujeres.

- Respecto a la **edad** del paciente, 58 años, entra dentro del rango de edad predominante o está muy cercano y es similar en los artículos revisados donde el rango es de 44 a 68 años.
- El diagnóstico previo del paciente, en este caso Enfermedad de Crohn, es junto con la AR, una de las enfermedades que más prevalecen en la revisión bibliográfica. Sin embargo, según un estudio que revisó a pacientes con EII, se encontró que la NO se desarrolló con una frecuencia similar entre aquellos pacientes tratados con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) que aquellos expuestos a Anti TNF- α (*Tabla 9*).

Debido a que el 83% de los pacientes que desarrollaban NO estaban recibiendo tratamiento Anti TNF- α , en los últimos 13 años se ha vinculado a estos agentes con la NO, pero la relación causal estricta sigue sin ser concluyente⁽²⁷⁾. En general ambos tipos de pacientes tuvieron mejoría parcial o total de la AV.

- Los estudios revisados analizan los casos de pacientes tratados con Anti TNF- α en general y con Infliximab en particular, como el caso de nuestro paciente. Sin embargo, después de analizar el artículo A7 en profundidad y tal como queda reflejado en la *Tabla 13*, el Etanercept es el **fármaco Anti TNF- α** que más efectos adversos oculares provoca, incluida la neuritis óptica, pero el Infliximab se sitúa en segundo lugar. Por lo cual, la neuritis óptica desarrollada por nuestro paciente podría deberse al uso de este fármaco⁽²²⁾ al descartarse otras etiologías una vez realizadas RM, analíticas y otros estudios vasculares con resultados normales.
- La **Evolución** de nuestro paciente es favorable según se observa en las figuras referentes al caso clínico (*Figuras 9-21*). Respecto al Campo visual, en 2017, los valores del OD indican patología ya que la mayoría de los valores se encuentran fuera del rango de la normalidad. En 2019 a pesar de continuar fuera del rango normal, los valores mejoraron.

En las OCT, se da un empeoramiento discreto de la pérdida de fibras visuales en los sectores temporal y nasal respecto a la de 2017, pero se mantiene estable hasta la fecha. Sin embargo, en el OI se aprecia normalidad.

En el ojo derecho, el paciente recupera su agudeza visual a la unidad y en el ojo izquierdo se mantiene estable.

De forma similar sucede en los pacientes de la bibliografía, donde la recuperación completa y parcial de la visión ocurre en la mayoría de los pacientes, tal como se aprecia en las [tablas 7, 9 y 10](#).

- A todos los pacientes de nuestro estudio que han desarrollado una neuritis óptica tras recibir tratamiento con Infliximab u otro Anti TNF- α , se les interrumpió dicho tratamiento. Lo cual parece indicar que existe una sospecha de efectos adversos desmielinizantes de dichos fármacos. En la mayoría de los casos, la pauta estándar para la desmielinización del SNC es la administración de esteroides, ya sean pulsos u orales (Metilprednisolona, en general) tal y como se aprecia en las [tablas 7 y 9](#). Sin embargo, el **nuevo tratamiento** para el diagnóstico inicial difiere entre los pacientes estudiados. A nuestro paciente se le administra Ustekinumab (Stelara®), mientras que otros reciben Rituximab, Abatacept o Natalizumab.

Las conclusiones de los artículos revisados detalladas en la [tabla 19](#), son muy similares y en general todos coinciden en que es importante considerar la posibilidad de neuropatía óptica secundaria al Infliximab en pacientes que experimentan pérdida visual de inicio repentino mientras se trata con dicho fármaco cuando no hay otra etiología identificable.

Aunque cada vez hay más datos sobre los efectos adversos oculares asociados con la terapia Anti TNF- α , el número exacto de casos que presentan NO como efecto adverso de esta terapia es desconocido, pero parece ser mucho mayor de lo que se ha descrito en la literatura.

Por todo ello, se recomienda evitar el uso de Anti TNF- α en pacientes con antecedentes familiares de EM, enfermedades autoinmunes sistémicas u otras enfermedades desmielinizantes ya que podrían tener un mayor riesgo de desmielinización del SNC si se les administra estos fármacos.

Las conclusiones de la bibliografía no alteran las indicaciones actuales para el uso de Anti TNF- α , pero al administrar estos fármacos, sí que se recomienda una vigilancia estrecha del estado ocular por la posibilidad de que aparezca como efecto adverso una neuritis óptica. Además, ante la aparición de un cuadro compatible con proceso desmielinizante o neuritis óptica conviene interrumpir la administración de cualquier agente Anti TNF- α . Y ante la decisión de retirar un agente biológico, conviene una especial monitorización y control del paciente, dado que puede implicar un aumento del riesgo de exacerbaciones y progresión de la enfermedad.

Existe gran variedad de trastornos desmielinizantes (no solo neuritis óptica) publicados en la literatura en ensayos clínicos de bloqueadores del TNF- α en pacientes con EM, lo que es un argumento a favor de la relación entre estos fármacos y la desmielinización. De la misma forma que si varios meses después de interrumpir dicho tratamiento, el paciente recupera los trastornos oculares, es muy probable que existiera un vínculo entre el fármaco y el desarrollo de la desmielinización.

Se sugiere que neurólogos, oftalmólogos y resto de especialistas deben trabajar conjuntamente para detectar posibles efectos adversos, realizar el diagnóstico y administrar el tratamiento adecuado, siendo obligatorio en algunos casos el cese del fármaco debido a la persistencia y/o enfermedad ocular recurrente.

Esta atención multidisciplinar requiere una comunicación transversal y metódica entre los distintos especialistas, lo que permite examinar los diferentes elementos de la enfermedad, incluyendo aspectos clínicos, psicológicos, sociales, físicos y económicos, lo que permite un conocimiento global de la evolución del paciente y su respuesta a la terapia.

Otro debate que sigue abierto es acerca de cuál debe ser la pauta de administración más idónea en cada indicación, qué efectos adversos se asocian a la administración del fármaco a largo plazo o si deben prescribirse fármacos inmunosupresores de forma concomitante para mejorar la eficacia del tratamiento o para reducir los efectos adversos.

Los estudios en general no pueden responder a la pregunta de si la terapia Anti TNF- α está asociada con un mayor riesgo de NO en pacientes con Enfermedad de Crohn, como nuestro paciente, ya que existen ciertos factores que limitan el conocimiento detallado de los efectos del fármaco en la EC.

Por una parte, los estudios controlados en EC publicados hasta el momento no incluyen una muestra elevada o bastante significativa de pacientes. Por otra parte, la EC es una enfermedad muy heterogénea tanto en cuanto a su patrón evolutivo (penetrante, estenosante, no-penetrante, no-estenósante) como en su localización anatómica, lo cual no sucede en la artritis reumatoide. Y por último, de forma muy diferente a lo que sucede con los estudios de la AR, el diseño de los estudios controlados publicados hasta el momento en Enfermedad de Crohn, no ha facilitado la obtención de resultados concluyentes, por el escaso número de pacientes incluidos, la heterogeneidad de sus características basales y la corta duración de los períodos de seguimiento⁽¹⁷⁾.

Tampoco existen muchos informes sobre la evolución de la enfermedad reumática en aquellos pacientes en los que se ha suspendido el tratamiento con bloqueador del TNF- α tras haberse detectado un efecto desmielinizante ya que normalmente se sustituye por otro fármaco del mismo tipo.

La razón por la cual nuestro paciente fue diagnosticado de una posible neuritis óptica secundaria al Infliximab, se debe a que presenta una clínica de NO tras el segundo gotero de Infliximab, es decir, una clara relación temporal entre la neuritis óptica y la infusión de Infliximab. Se usó dicho fármaco durante el desarrollo de la pérdida visual sin ninguna otra etiología identificable, ya que la resonancia magnética (RM) era normal, así como el estudio vascular y la analítica, por lo que, se descartaron otras causas de neuritis óptica. El paciente sufrió alteraciones visuales repentinas y las pruebas complementarias como el

CV, PEV, y la tomografía de coherencia óptica, revelaron escotomas, aumento de latencia y un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina. Todo ello es muy sugestivo de desmielinización y estos resultados son muy similares a los casos clínicos de la revisión bibliográfica, los cuales se comparan con más detalle en la *Tabla 18*.

En el caso de nuestro paciente no tenemos información de Resonancias Magnéticas previas al episodio de Neuritis óptica, por lo que no podemos descartar ni presuponer la presencia de una Esclerosis Múltiple latente.

Por lo tanto, tras la revisión bibliográfica llevada a cabo, advertimos un amplio número de similitudes con otros casos clínicos estudiados y disponemos de argumentos que apoyan la hipótesis de que la neuritis óptica de nuestro paciente es muy posiblemente un efecto adverso del tratamiento con Infliximab.

11. CONCLUSIÓN

Varios estudios revisados concluyen que algunos fármacos Anti TNF- α , incluido el Infliximab, pueden producir efectos adversos desmielinizantes como la neuritis óptica, que se presenta con alteraciones visuales repentinas, tras haber recibido tratamiento con dicho fármaco en pacientes con EC o AR.

Es incierta la relación entre la terapia Anti TNF- α y la desmielinización. En contra está la baja incidencia de efectos adversos, la posibilidad de que sean efectos coincidentes, o que estos efectos en realidad desenmascaran enfermedades desmielinizantes previas como la EM, o que los pacientes con enfermedades autoinmunes podrían ser genéticamente propensos a desarrollar desmielinización.

También se han descrito efectos adversos desmielinizantes con otros fármacos Anti TNF- α , sobre todo con el Etanercept, siendo la Neuritis óptica el efecto adverso más prevalente en tratamientos con Anti TNF- α .

No se alteran las indicaciones de los Anti TNF- α , pero se debe vigilar el estado ocular tras su administración por posible efecto adverso, más, en pacientes con antecedentes o enfermedad desmielinizante (EM). Y ante clínica sospechosa se debe retirar la medicación.

Conviene seguimiento activo por equipo multidisciplinar con repetidos exámenes de FO, PEV y OCT para observar la evolución y la respuesta al tratamiento.

La evolución suele ser favorable, ya que recuperan parcial o totalmente la visión, pero la detección temprana es crucial, ya que la NO puede provocar pérdida de visión irreversible.

Si se da mejoría de la visión tras interrumpir el Anti TNF- α , es muy probable que exista un vínculo entre el fármaco y el desarrollo de la desmielinización.

En nuestro caso, existen alteraciones visuales repentinas próximas al uso del Infliximab, sin ninguna otra etiología identificable (RM, estudio vascular y analítica normal) y además el paciente recupera la visión tras la interrupción del fármaco, por lo que es muy probable que la NO sea secundaria al Infliximab.

12. BIBLIOGRAFÍA

- (1) DeCS Server - Main Menu [Internet]. Bvsalud.org. [citado el 4 de enero de 2021]. Disponible en: http://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?IsisScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&interface_language=e&previous_page=homepage&previous_task=NULL&task=start
- (2) MeSH Browser [Internet]. Nih.gov. [citado el 4 de enero de 2021]. Disponible en: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D000079424>.
- (3) Ayuso T, Aliseda D, Ajuria I, Zandío B, Mayor S, Navarro MC. Neuritis óptica inflamatoria. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2009;32(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/s1137-66272009000300011>.
- (4) Lee J-Y, Han J, Yang M, Oh SY. Population-based incidence of pediatric and adult optic neuritis and the risk of multiple sclerosis. Ophthalmology. 2020;127(3):417–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.09.032>.
- (5) No title [Internet]. Sociedadcanariadeoftalmologia.com. [citado el 26 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://sociedadcanariadeoftalmologia.com/wp-content/revista/revista-23/23sco06.htm>.
- (6) Neuritis óptica [Internet]. Org.ar. [citado el 7 de marzo de 2021]. Disponible en: https://oftalmologos.org.ar/oce_anteriores/items/show/311
- (7) Falsa ilusión de profundidad [Internet]. Investigacionyciencia.es. [citado el 3 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/investigacion-y-ciencia/el-futuro-del-rtico-781/falsa-ilusin-de-profundidad-17872>.
- (8) Pérez MA, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. The use of retinal photography in nonophthalmic settings and its potential for neurology. Neurologist. 2012;18(6):350–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e318272f7d7>.

- (9) OJEDA E. Potenciales Evocados Visuales Y Electroretinograma. In *Guía Neurológica*; 2005.
- (10) Oberwahrenbrock T, Weinhold M, Mikolajczak J, Zimmermann H, Paul F, Beckers I, et al. Reliability of intra-retinal layer thickness estimates. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137316. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137316>.
- (11) Chan JW, Castellanos A. Infliximab and anterior optic neuropathy: case report and review of the literature. *Arbeitsphysiologie*. 2010;248(2):283–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00417-009-1227-y>.
- (12) Gómez AG. Análisis cuantitativo del grosor de la capa de células ganglionares de la retina y seguimiento a largo plazo del grosor medio de la capa de fibras nerviosas en pacientes con esclerosis múltiple [Internet]. Uma.es. [citado el 13 de enero de 2021]. Disponible en: https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/14700/TD_GONZALEZ_GOMEZ_Ana.pdf;jsessionid=32B7679D86490ECC12EDF46D86D0002A?sequence=1.
- (13) Faillace C, de Almeida JRM, de Carvalho JF. Optic neuritis after infliximab therapy. *Rheumatol Int*. 2013;33(4):1101–3.
- (14) Team Pro Visu. Neuritis Óptica [Internet]. Provisu.ch. [citado el 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.provisu.ch/es/enfermedades-mas-frecuentes/neuritis-optica.html>.
- (15) Factor de Necrosis Tumoral Alfa, Necesidad de Equilibrio [Internet]. Scribd.com. [citado el 3 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/482009070/Factor-de-necrosis-tumoral-alfa-necesidad-de-equilibrio-pdf>.
- (16) Carretero Colomer M. Factor de necrosis tumoral. *Offarm*. 2005;24(3):103–5.
- (17) Domènech E, Gassull MÀ. El infliximab en la enfermedad de Crohn. *Rev Esp Reumatol*. 2002;1:26–9.

- (18) Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS demyelination with TNF- α blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(4):36. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0742-1>.
- (19) Khandpur S, Sardana K, Pandhi D, Tejasvi T, Godse K, Arora R, et al. Biologicals. En: *Systemic Drugs in Dermatology*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2017. p. 266–266. Disponible en: https://doi.org/10.5005/jp/books/12929_8.
- (20) Francisco Silvestre Salvador J, Betlloch Mas I, Vergara Aguilera G. Fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en dermatología: aplicaciones actuales y efectos adversos. *Piel (Barc, Internet)*. 2004;19(3):168–74.
- (21) Infliximab [Internet]. Sld.cu. [citado el 1 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.socreum.sld.cu/farmacos/infliximab.htm>.
- (22) Nicolela Susanna F, Pavesio C. A review of ocular adverse events of biological anti-TNF drugs. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2020;10(1):11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12348-020-00202-6>.
- (23) Carretero Colomer M. Infliximab. Tratamiento de la artritis reumatoide. *Offarm.* 2008;27(5):124–5.
- (24) Primo J. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II) [Internet]. Feafes-huelva.org. 2001 [citado el 20 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.feafes-huelva.org/congreso/ADOLFOROMERORUIZ3.pdf>.
- (25) Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Hierarchy of evidence: levels of evidence and grades of recommendation from current use. *Rev Chilena Infectol.* 2014;31(6):705–18. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000600011>.
- (26) Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología [Internet]. Scimagojr.com. [citado el 2 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=15125&tip=sid&clean=0>.
- (27) Alexandre B, Vandermeeren Y, Dewit O, Moreels T, de Boer N, Dhar A,

- et al. Optic neuritis associated or not with TNF antagonists in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(5):541–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw003>.
- (28) Landais A, Fanhan R. Optic neuritis associated to treatment with infliximab. *Presse Med*. 2017;46(3):337–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.11.020>.
- (29) Garcia-Medina JJ, Pastor-Grau A, del-Rio-Vellosillo M, Zanon-Moreno V, Pinazo-Duran MD. Unilateral and irreversible optic neuropathy associated to infliximab treatment: 3-year follow-up. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(6):765–6. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1126855>.
- (30) Bidaguren A, Müller-Thyssen A, Blanco A, Mendicute J, Úbeda M. Neuritis óptica desmielinizante tras tratamiento con Infliximab. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. 2007;82(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/s0365-66912007000200009>.
- (31) Inadecuada UR, de TNF α o PP de R o. SI al TC o. a. A. Informe de Posicionamiento [Internet]. Gob.es. [citado el 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ustekinumab-Stelara-E-Crohn.pdf?x53593>.
- (32) Tejera-Segura B, Ferraz-Amaro I. Terapias biológicas y manifestaciones neurológicas. ¿Qué sabemos? *Reumatol Clin*. 2017;13(2):102–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.04.012>.

ANEXOS

ANEXO 1. BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

La primera búsqueda se basa en encontrar artículos en los que se hable de la Neuritis Óptica o Neuropatía óptica tóxica debido al uso del Infliximab, independientemente del diagnóstico del paciente por el que al paciente se le haya administrado dicho fármaco.

En la base de datos *MeSH* (*Medical Subject Headings*) la fórmula de búsqueda ***optic+and+neuritis+and+Infliximab*** no ofrece resultados:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=optic+and+neuritis+and+Infliximab>

En la herramienta de búsqueda *Health On the Net* (*HON*) que permite encontrar también términos *MeSH* en cualquier idioma <https://www.hon.ch/en/search.html> encontramos más de 72.300 artículos en la siguiente búsqueda, sobre todo el contenido de todos los artículos:

<https://www.hon.ch/en/search.html?cref=http%3A%2F%2Fwww.hon.ch%2FCS%2FHONCODE%2Fcontextlink.xml&cof=FORID%3A11&q=neuritis+optic+Infliximab>

Para afinar más la relevancia y acotar el volumen de resultados a examinar, decidimos hacer dos búsquedas directas en dos motores de búsqueda:

- *PubMed/MedLine*: que comprende más de 30 millones de citas de literatura biomédica de *MEDLINE*, revistas de ciencias biológicas y libros online.
- *Web of Science* (*FECYT*: Recursos científicos) que busca en las bases de datos: *WOS*, *CCC*, *DIIDW*, *KJD*, *MEDLINE*, *RSCI* y *SCIELO*.

Dichas búsquedas directas, posteriores filtros y listado final de artículos seleccionados se detallan a continuación, indicando el volumen de resultados obtenidos en cada paso.

Tabla 15: Tabla de resultados en Pubmed/MEDLINE. Elaboración propia.

Fórmula PubMed/MEDLINE: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	Resultados
("optic neuritis"[MeSH Terms] OR ("optic"[All Fields] AND "neuritis"[All Fields]) OR "optic neuritis"[All Fields]) AND ("Infliximab"[MeSH Terms] OR "Infliximab"[All Fields])	396
((("optic neuritis")[Title/Abstract] OR ("optic neuropathy")[Title/Abstract])) AND (Infliximab[Title/Abstract])	51
Filtro: Free Full Text	18
Filtro: Case Reports /Clinical Trial	9
Idioma: Spanish. Seleccionado por su relevancia e idioma	1
Idioma: English	7
Fecha de publicación < 2016. Para ver quién les cita	6
<ol style="list-style-type: none"> 1. Bilateral anterior toxic optic neuropathy and the use of Infliximab. ten Tusscher MP, Jacobs PJ, Busch MJ, de Graaf L, Diemont WL. BMJ. 2003 Mar 15;326(7389):579. doi: 10.1136/bmj.326.7389.579. PMID: 12637403 2. Possible link between Infliximab and optic neuritis. Pikkel J. Isr Med Assoc J. 2008 Jun;10(6):477-8. PMID: 18669153 Free article. No abstract available. 3. Retrobulbar optic neuritis associated with Infliximab. Bidaguren A, Müller-Thyssen A, Blanco A, Mendicute J, Ubeda M. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007 Feb; 82(2):109-12. doi: 10.4321/s0365-66912007000200009. PMID: 17323251 Free article. Spanish. 4. Bilateral optic neuritis associated with the use of Infliximab. Aasly JO. Case Rep Ophthalmol Med. 2011;2011:232986. doi: 10.1155/2011/232986. Epub 2011 Nov 20. PMID: 22611506 Free PMC article. 5. Optic neuritis occurring with anti-tumour necrosis factor alpha therapy. Simsek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A. Ann Rheum Dis. 2007 Sep;66(9):1255-8. doi: 10.1136/ard.2006.066787. Epub 2007 Apr 24. PMID: 17456525. 6. 6. Anterior optic neuropathy associated with adalimumab. von Jagow B, Kohnen T. Ophthalmologica. 2008;222(4):292-4. doi: 10.1159/000140257. Epub 2008 Jun 18. PMID: 18560250 	

Tabla 16: Tabla de resultados en Web Of Science. FECYT. Elaboración propia.

Web Of Science:	Resultados
https://www.recursoscientificos.fecyt.es/	
("optic neuritis" OR "optic neuropathy") AND (TNF OR Infliximab)	326
[Tema] Bases de datos: WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, SCI, SCIELO.	
Eliminamos duplicados descargados desde Pubmed y artículos en italiano.	
Free Full text	83
Case reports/Clinical Trial/Review	50
Spanish	0
English	43
Ordenamos por Veces citado y seleccionamos los trabajos con los Términos buscados que aparezcan en el título. Seleccionamos uno de ellos directamente por su relevancia en la explicación de los TNF.	12
<ol style="list-style-type: none"> 1. Optic neuritis occurring with anti-tumour necrosis factor alpha therapy 2. Retrobulbar optic neuritis associated with Infliximab. Por: Foroozan, R; Buono, LM; Sergott, RC; et al. ARCHIVES OF OPHTHALMOLOGY Volumen: 120 Número: 7 Páginas: 985-987 Fecha de publicación: JUL 2002 3. Drug points - Bilateral anterior toxic optic neuropathy and the use of Infliximab 4. Optic Neuritis Associated with Adalimumab in the Treatment of Uveitis. Por: Li, Sing Your; Birnbaum, Andrea D.; Goldstein, Debra A. 5. Retrobulbar optic neuritis associated with Infliximab in a patient with Crohn disease. 6. Bilateral Optic Neuritis Associated with the Use of Infliximab 7. Infliximab and anterior optic neuropathy: case report and review of the literatura. Por: Chan, Jane W.; Castellanos, Alberto 8. Demyelinating Neurological Disease after Treatment with Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonists. Por: Brue, Claudia; Mariotti, Cesare; Rossiello, Ilaria; et al. 9. CNS Demyelination with TNF-a Blockers. 10. A review of ocular adverse events of biological anti-TNF drugs 11. Drug points - Bilateral anterior toxic optic neuropathy and the use of Infliximab 12. Retrobulbar optic neuritis associated with Infliximab (vol 120, pag 985, 2002) 	

De las anteriores búsquedas directas seleccionamos dos artículos directamente, uno por ser muy relevante y estar escrito en castellano, y el otro porque es muy explicativo en los fármacos Anti TNF- α y además por el estudio de varios casos prácticos.

- CNS Demyelination with TNF- α Blockers. 2017
- Neuritis óptica desmielinizante tras tratamiento con Infliximab. 2007

Después de encontrar estos dos listados de artículos aparentemente relevantes al tema que nos confiere, intentamos la BÚSQUEDA INVERSA de estos artículos, con el fin de encontrar qué artículos más recientes los citan, y debido a que son muchas las búsquedas, filtros y muchas duplicidades de todos los documentos que citan a los anteriores, mostramos en la siguiente tabla, una pantalla de cada una de las formas en que hemos realizado estas búsquedas inversas, que básicamente son, *WOS* (búsqueda de referencia citada), *Pubmed/MedLine (Cited By)*, *SCI (Science Citation Index)*, *Scopus* y *Google Academics* (Citado por).

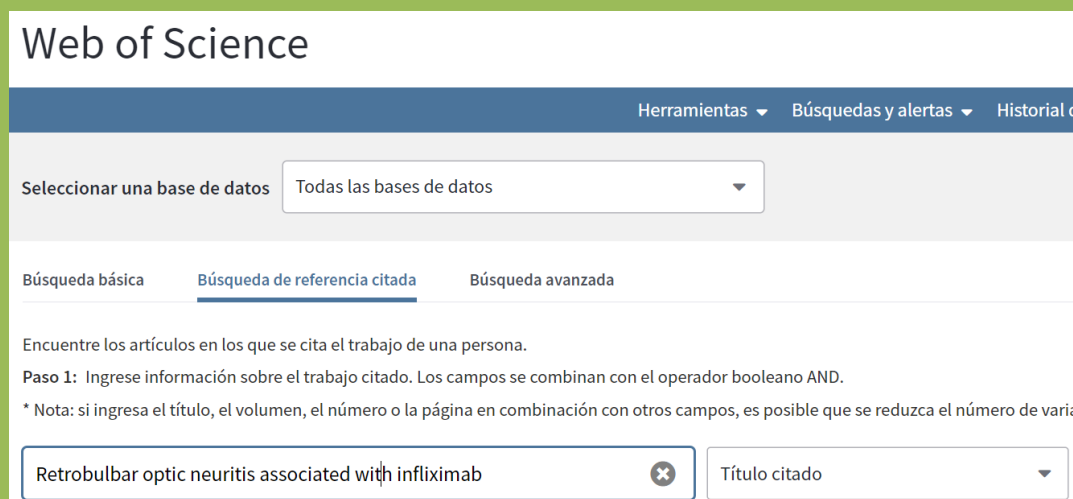
Tabla 17: Búsquedas referenciales y selección. Elaboración propia.

BÚSQUEDA REFERENCIADA

Web Of Knowledge o WOS en Búsqueda de referencia citada

Búsqueda de artículos que citan a los resultados anteriores

<https://www.recursoscscientificos.fecyt.es/>



Web of Science

Herramientas ▼ Búsquedas y alertas ▼ Historial c

Seleccionar una base de datos Todas las bases de datos ▼

Búsqueda básica **Búsqueda de referencia citada** Búsqueda avanzada

Encuentre los artículos en los que se cita el trabajo de una persona.

Paso 1: Ingrese información sobre el trabajo citado. Los campos se combinan con el operador booleano AND.

* Nota: si ingresa el título, el volumen, el número o la página en combinación con otros campos, es posible que se reduzca el número de vari

Retrobulbar optic neuritis associated with infliximab x Título citado ▼

Búsqueda de artículos que citan a los resultados anteriores en Pubmed/MEDLINE Cited by, SCI, Scopus



Cited by 9 articles

[A review of ocular adverse events of biological anti-TNF drugs.](#)

Nicolela Susanna F, Pavesio C.

J Ophthalmic Inflamm Infect. 2020 Apr 27;10(1):11. doi: 10.1186/s12348-020-00202-6.

PMID: 32337619 [Free PMC article.](#) Review.

[Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review.](#)

Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes HV Jr, Zaltman C.

World J Gastroenterol. 2017 Aug 28;23(32):5836-5848. doi: 10.3748/wjg.v23.i32.5836.

PMID: 28932076 [Free PMC article.](#) Review.

[CNS Demyelination with TNF- \$\alpha\$ Blockers.](#)

Kemanetzoglou E, Andreadou E.

Curr Neurol Neurosci Rep. 2017 Apr;17(4):36. doi: 10.1007/s11910-017-0742-1.

PMID: 28337644 [Free PMC article.](#) Review.

[Autoimmunity in visual loss.](#)

Petzold A, Wong S, Plant GT.

Handb Clin Neurol. 2016;133:353-76. doi: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00020-7.


PMID: 27112687 [Free PMC article.](#) Review.

[Optic Neuritis Associated or Not with TNF Antagonists in Patients with Inflammatory Bowel Disease.](#)

Alexandre B, Vandermeeren Y, Dewit O, Moreels T, de Boer N, Dhar A, Ziady C, Shitrit AB, Steinwurz F, Jovic N.

Costantino G, Bihin B, Rahier JF, Katsanos KH; ECCO CONFER investigators.

J Crohns Colitis. 2016 May;10(5):541-8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw003. Epub 2016 Jan 12.




Búsqueda avanzada

Índice de búsqueda

Referencia citada

Término de búsqueda

Retrobulbar optic neuritis associated with infliximab



Scopus Preview

Dashboard Author search

Sources

Title

Enter title

Drug points - Bilateral anterior toxic optic neuropathy

Find sources

Improved Citescore

We have updated the CiteScore methodology to ensure a more robust, stable and comprehensive metric which provides an indication of research impact, earlier. The updated methodology will be applied to the calculation of CiteScore, as well as retroactively for all previous CiteScore years (ie. 2018, 2017, 2016...). The previous CiteScore values have been removed and are no longer available. [View CiteScore methodology.](#)

Filter refine list

41,462 results

[Download Scopus Source List](#)



Optic Neuritis Associated or Not with TNF Antagonists in Pa

Artículos

Cualquier momento

Desde 2020

Desde 2019

Desde 2016

Intervalo específico...

Ordenar por relevancia

Ordenar por fecha

Optic neuritis associated or not with TNF antagonists in patients with inflammatory bowel disease

B Alexandre, Y Vandermeeren, O Dewit... - Journal of Crohn's ... 2016 - academic.oup.com

Abstract Background and Aims: Acute optic neuritis [ON] is an inflammatory condition affecting the optic nerve. Clinicians should suspect optic neuritis in cases of painful and rapidly progressive loss of central visual field. This condition may be associated with a multitude of diseases, and mostly with multiple sclerosis [MS] where it may present as an initial symptom. The literature reports that optic neuritis and MS occur in patients with inflammatory bowel disease [IBD] before and after the era of anti-tumour necrosis factor-α ...

Citado por 12

Artículos relacionados

Las 10 versiones

Eliminamos duplicados. Elegimos los más recientes, los más citados y de acceso al artículo completo. Seleccionamos por relevancia con el caso que nos ocupa.

- Infliximab-induced retrobulbar optic neuritis (2 veces).
- Optic Neuritis Associated or Not with TNF Antagonists in Patients with Inflammatory Bowel Disease.(3 veces)
- Optic neuritis after Infliximab therapy (2 veces)
- Infliximab and anterior optic neuropathy: case report and review of the literature. (2 veces)

Filtramos por idioma inglés o castellano

Obtenemos la Bibliografía para revisión

- Infliximab and anterior optic neuropathy: case report and review of the literature. 2010
- Optic neuritis after Infliximab therapy. 2011
- Optic neuritis associated or not with TNF antagonists in patients with inflammatory bowel disease. 2016
- CNS Demyelination with TNF- α Blockers, 2017
- Optic neuritis associated to treatment with Infliximab. 2016
- Unilateral and irreversible optic neuropathy associated to Infliximab treatment: 3-year followup. 2016
- A review of ocular adverse events of biological anti-TNF- α drugs. 2020
- Neuritis óptica desmielinizante tras tratamiento con Infliximab. 2007

ANEXO 2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE LOS CASOS CLÍNICOS

Tabla 18: Clínica de los casos clínicos de los artículos. *Elaboración propia.*

	A1	A2	A5	A6	A8
DIAGNÓSTICO	Enfermedad de Crohn	Artritis reumatoide y osteoporosis	Artritis reumatoide	Artritis reumatoide	Artritis reumatoide
ANTECEDENTES RELEVANTES	TA: 130/100 - 126/100 pantoprazol.	HIV-, hepatitis B y C, syphilis, HTLV 1 and 2 tests. Thorax X-ray OK. Tratado con prednisone metotrexato 10 mg/7días. Intolerante a metotrexato, sulfasalazina, leflunomide.	Hipertensión, trombosis vascular ni venosa ni arterial, morbilidad obstétrica, síndrome antifosfolípido. NEGATIVO	Nada relevante	No presenta antecedentes oftalmológicos de interés.
FÁRMACOS ADMINISTRADOS	Infliximab a 3 mg/kg (total de 210 mg/tto)	Infliximab 150 mg en la semana 0, 2 y 6 y luego cada 8 semanas, cuando mejoró mucho su clínica.	Infliximab. A partir de los síntomas ópticos, fue administrado corticosteroides intravenosos (1 g / d) durante 3 días resultando una mejora progresiva de la AV.	Infliximab intravenoso 5 dosis de 3 mg/kg /mes. Se interrumpe con NO anterior tóxica.	Infliximab no consta la dosis

Tabla 18: Clínica de los casos clínicos de los artículos. *Elaboración propia.*

	A1	A2	A5	A6	A8
PRIMER SÍNTOMA Y EXPLORACIÓN	Pérdida visual y visión borrosa bilateral aguda en 3ª perfusión de Infliximab	Visión borrosa en OI, en 4 perfusión, hemiparesia ipsilateral que en 5 días evoluciona en amaurosis (ceguera transitoria causada por una afección del nervio óptico).	Escotoma central, dolor en globo ocular y dolor a la palpación y movilización del globo derecho. AV muy baja en OD (limitada a la luz) y normal en OI. FO: edema de papila leve CV: escotoma central del OD.	En OD, AV = 0,2, Defecto pupilar aferente relativo. Disco óptico inflamado con hemorragia.	Disminución brusca de la AV OI
OCT (1ª)	Perimetría Goldmann defecto bilateral inferior arqueado			CV pérdida severa y difusa con centrocecal defectos en su OD.	CV depresión de sensibilidad OI. El test de colores, OI alteración eje azul y amarillo. Corregida OD: 1,0
RM/FLAIR	RMN del cerebro y las órbitas con y sin gadolinio fueron todo normal. Tasa de	Ligero agrandamiento y alta intensidad de señal en imágenes ponderadas en T2 del nervio óptico izquierdo seguido de realce perineural,	RM médula espinal en secuencias ponderadas T2 y STIR, hiperintensidad de la médula cervical a nivel de la vértebra C6.	TAC y RM de la cabeza y las órbitas normales	Lesiones desmielinizantes en el corte transversal

Tabla 18: Clínica de los casos clínicos de los artículos. *Elaboración propia.*

	A1	A2	A5	A6	A8
HEMATIMETRIA, TROMBOFILIA, BIOQUÍMICA:	sedimentación, proteína C reactiva y anticuerpos autoinmunes, incluyendo ANA, de doble cadena.	compatible con el diagnóstico de NO.	FLAIR ¹ revela 11 secuencias pequeñas subcorticales frontales y parietales, 1 infratentorial y 3 hiperintensidades periventriculares, sugiriendo lesiones desmielinizantes. Nervio óptico en sec. ponderada T2 hiperintensidad en OD. Compatible con NO.		
		Serología de sífilis, VIH, hepatitis B y C, antinucleares, anti- dsDNA, anti-Sm, IgG e IgM, anticardiolipina, anti-Ro / SS-A, y anticuerpos anti-SS-B así como anticoagulante lúpico fueron todos negativos	Autoinmune, Velocidad de sedimentación 18, anticuerpos antinucleares positivos. Negativo en anticoagulante circulante, ANCA, anti-ADN, anti- ENA, anticardiolipina IgG anticuerpos.	Bioquímica, detección de autoanticuerpos, infeccioso serología, Mantoux y punción lumbar no revelaron	Cataratas córtico- nucleares bilaterales; FO: drusas duras sobre arcadas vasculares.

¹ Las secuencias de RM convencional empleadas de rutina en la evaluación de un paciente con sospecha de neoplasia intracraneal son: T1 sagital, T2 axial, FLAIR axial y coronal y secuencias T1 con contraste en al menos dos planos del espacio. Si se considera la posibilidad de extensión o diseminación meníngea las secuencias FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) con contraste de gadolinio son de gran utilidad.

Tabla 18: Clínica de los casos clínicos de los artículos. *Elaboración propia.*

	A1	A2	A5	A6	A8
ECG, PEV AV			Anticuerpo IgM anticardiolipina +, anticuerpo anti-b2GP1 + para IgG e IgM. Los anticuerpos anti-NMO. La punción lumbar mostró un nivel de proteína en el LCR 0,20 g / L, sin células, índice IgG elevado.	enfermedad inflamatoria infecciosa o autoinmune.	
	Dos-D-ecocardiograma, ecocardiograma transesofágico, ultrasonido carotideo.			PEV: atenuación de p100. Amplitud y latencia prolongada OD. OI normal.	Mácula y nervio óptico normal.
	AV 20/400 OD y 20/40 OI AV mejor corregida 20/400 OD 20/60 OI		La agudeza visual era muy baja en su ojo derecho (limitada a la luz percepción) y normal en su ojo izquierdo		Depresión de la sensibilidad en OI. El CV del OD: normal
SUSTITUCIÓN DE INFLIXIMAB POR OTRO	3 pacientes de artritis recibieron Metilprednisolona por posible arteritis de	Tratada con Metilprednisolona (500 mg durante 2 días y después por 1g día durante 3	Corticosteroides intravenosos durante 3 días que mejoraron progresivamente la AV.	3 infusiones de Metilprednisolona (1000 mg) durante 3 días sin ninguna	Pulsos de 1 gr de Metilprednisolona durante 3 días.

Tabla 18: Clínica de los casos clínicos de los artículos. Elaboración propia.

	A1	A2	A5	A6	A8
EVOLUCIÓN	células gigantes pero su visión NO mejoró. Los otros diez pacientes con NO retrobulbar recuperaron su visión con Metilprednisolona.	días más) seguido de prednisona 60mg/día.	Se administró inyección de Abatacept ² .	mejora visual. El Rituximab ³ (dos infusiones de 1000 mg cada 15días) durante 6 meses fue elegido nuevo Tto. para la AR.	
	Caso clínico: visión no mejoró. De 13 pacientes: 10 mejoraron visión y 3 no.	Recuperó su AV. De 15 casos: 11 recuperaron visión y 4 no.	La AV mejoró significativamente 9/10 en OD, 10/10 en OI.	Mejor AV corregida OD 0,6 con nervio óptico pálido. OI normal	Recuperación CV OI tras suspensión del Infliximab. Recupera AV 1,0. Desaparece escotoma.

² Indicado para la artritis reumatoide. Abatacept y Rituximab son 2 fármacos biológicos aprobados para su utilización en pacientes con artritis reumatoide con respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluidos uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral. A diferencia de otros medicamentos biológicos, el Abatacept no bloquea las proteínas inflamatorias como los antagonistas de TNF-alfa.

ANEXO 3. CONCLUSIONES DE LA BIBLIOGRAFÍA

Tabla 19: Conclusiones de cada artículo revisado. *Elaboración propia.*

ARTÍCULO	CONCLUSIONES
A1	<p>Es importante considerar la posibilidad de neuropatía óptica anterior, además de neuritis óptica retrobulbar, en pacientes que experimentan pérdida visual de inicio repentino mientras se trata con Infliximab. La clínica del paciente demuestra una relación temporal entre la neuropatía óptica e infusión de Infliximab.</p> <p>El uso del fármaco durante el desarrollo de la pérdida visual sin ninguna otra etiología identificable, teniendo en cuenta la neuropatía óptica anterior bilateral del paciente, y habiendo estudiado casos similares en la literatura, apoyan aún más la conclusión de que la pérdida visual estaba relacionada con Infliximab.</p> <p>Por lo tanto, es importante considerar la posibilidad de neuropatía óptica anterior bilateral, además de la neuritis óptica retrobulbar, en pacientes que experimentan pérdida de visión repentina durante el tratamiento con Infliximab. Serán necesarios más datos para establecer el mecanismo histopatogénico y las relaciones entre las dosis del Infliximab y la neuropatía óptica anterior bilateral. Se refuerza la asociación de Infliximab con el daño en el nervio óptico.</p> <p>Los 3 pacientes de artritis recibieron Metilprednisolona por posible arteritis de células gigantes pero su visión NO mejoró.</p>

Tabla 19: Conclusiones de cada artículo revisado. *Elaboración propia.*

ARTÍCULO	CONCLUSIONES
	<p>Los otros diez pacientes con neuritis óptica retrobulbar recuperaron su visión después de la Metilprednisolona. La AV fue de 20/400 OD y 20/40 OI, con palidez del disco del OD mayor que en OI. La tomografía de coherencia óptica reveló adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina en el cuadrante superior derecho y en el cuadrante temporal izquierdo superior.</p>
A2	<p>El TNF parece ser relevante en la fisiopatología de enfermedades desmielinizantes. Los estudios en humanos han demostrado efectos negativos del Anti TNF-α en la esclerosis múltiple e incluso se describió la precipitación de la desmielinización. Sin embargo, no hay una explicación clara sobre el mecanismo del patógeno.</p> <p>Determina que si el paciente comienza con Anti TNF-α (o ya está en tratamiento) y se queja de dolor ocular, reducción de agudeza visual, anomalías visuales y/o anomalías en la percepción de colores, se debe contactar al oftalmólogo para realizar una evaluación más específica. Este estudio describe un caso de neuritis óptica inducida por Infliximab y alerta sobre esta posible complicación durante el tratamiento con fármacos Anti TNF-α.</p>
A3	<p>En este documento se comparan las características de la NO en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales medicados con y sin terapia Anti TNF-α. Encontramos que la asociación entre la NO y la terapia con Anti TNF-α fue más frecuente en pacientes con Enfermedad De Crohn que en los pacientes con colitis ulcerosa, pero la muestra era muy reducida para sacar conclusiones seguras.</p>

Tabla 19: Conclusiones de cada artículo revisado. *Elaboración propia.*

ARTÍCULO	CONCLUSIONES
A4	<p>La NO, ya sea bajo terapia Anti TNF-α o no, es una condición rara, asociada o no a la esclerosis múltiple. La terapia con Metilprednisolona, en espera de nuevas pruebas más sólidas, es muy probable que continúe siendo el tratamiento estándar de esta complicación, mientras que la prednisona oral está asociada con peores resultados.</p> <p>Este estudio no puede responder a la pregunta de si la terapia Anti TNF-α está asociada con un mayor riesgo de NO en pacientes con Enfermedad De Crohn.</p> <p>A la vista de la falta de datos y a la rareza de esta complicación, se sugiere evitar la terapia Anti TNF-α o se recomienda un tratamiento neurológico con seguimiento estricto a los pacientes con antecedentes familiares de NO o EM. Se necesitarían estudios prospectivos, para una conclusión más clara. La mayoría de la Neuritis Óptica en pacientes con Enfermedad De Crohn tienen un resultado favorable cuando los síntomas son informados de forma temprana y el Anti TNF-α es rápido y discontinuo.</p> <p>El estudio plantea la cuestión de si los efectos desmielinizantes en pacientes que habían recibido previamente bloqueadores del TNF-α eran el resultado de descubrir una EM latente, o la aparición de un nuevo efecto desmielinizante debido al Anti TNF-α o simplemente una coexistencia accidental de ambas.</p> <p>Por lo tanto, se recomienda evitar el uso de Anti TNF-α en pacientes con antecedentes familiares de EM, de enfermedades autoinmunes sistémicas u otras enfermedades desmielinizantes ya que podrían tener un mayor riesgo de desmielinización del</p>

Tabla 19: Conclusiones de cada artículo revisado. *Elaboración propia.*

ARTÍCULO	CONCLUSIONES
A5	<p>SNC con el tratamiento Anti TNF-α. No recomienda las imágenes de RM antes de iniciar tratamiento con Anti TNF-α, pero podrían ser útiles para revelar posibles lesiones desmielinizantes silenciosas o una EM latente.</p> <p>Presentamos el caso de un paciente que experimentó un primer efecto de desmielinización tras tratamiento con Anti TNF-α (Infliximab). Estos efectos adversos requieren la interrupción del Anti TNF-α. Se debe realizar una evaluación clínica cuidadosa, incluido el examen neurológico antes de iniciar Anti TNF-α. Pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de enfermedad desmielinizante, no deben recibir este tratamiento antes de una revisión neurológica completa.</p> <p>Los pacientes en tratamiento con Anti TNF-α deben ser monitorizados de cerca por posible desarrollo de efectos adversos oftalmológicos o neurológicos. La medicación y el inicio del tratamiento con esteroides deben ser una prioridad.</p>
A6	<p>El Infliximab, un anticuerpo que actúa como inhibidor del factor de necrosis tumoral, se ha utilizado para tratar enfermedades inflamatorias, como colitis ulcerosa (CU), Enfermedad de Crohn o AR. El número exacto de casos que presenta NO como efecto adverso de esta terapia es desconocido, pero parece ser mucho más alto de lo descrito en la literatura. La mayoría presentan NO bilateral y retrobulbar, sin embargo, este autor en otros estudios describe casos de NO unilateral y anterior, con pérdida visual irreversible. La principal preocupación era la posible amenaza del ojo contralateral, además de la evolución del ojo afectado. Se sustituye con éxito el tratamiento a Rituximab, un anticuerpo que se dirige a los linfocitos B, sin más afectación ocular o sistémica. Este fármaco también ha sido utilizado en gastroenterología y hepatología con diferentes resultados.</p>

Tabla 19: Conclusiones de cada artículo revisado. *Elaboración propia.*

ARTÍCULO	CONCLUSIONES
A7	<p>Aunque hay cada vez más datos sobre efectos adversos oculares asociados con la terapia Anti TNF-α, la mayoría de la información disponible proviene de estudios no controlados, y por lo tanto no es posible sacar conclusiones sólidas. A pesar de la calidad limitada de los datos disponibles en esta revisión, es importante recopilar la información actual y arrojar luz sobre la posibilidad de que existan efectos adversos de los agentes Anti TNF-α, por lo que los reumatólogos y los oftalmólogos deben trabajar conjuntamente para realizar el diagnóstico y administrar el tratamiento y en algunos casos el cese del fármaco es obligatorio debido a la persistencia y / o enfermedad ocular recurrente.</p> <p>Finalmente, los hallazgos del estudio no alteran las indicaciones actuales para el uso de Anti TNF-α, sino que recomiendan una vigilancia estrecha del estado ocular en pacientes que utilizan estos fármacos y se insta a abrir una discusión sobre la necesidad de una mejor evidencia de calidad sobre este asunto.</p>
A8	<p>Concluye en la necesidad de estar alerta ante la posibilidad de encontrarnos con efectos desmielinizantes en pacientes que estén siendo tratados con inhibidores del TNF-α. Esta recomendación se sustenta en la similitud del caso clínico con otros casos estudiados de exacerbación de una EM tras el tratamiento con Infliximab y en los resultados obtenidos en ensayos con Etanercept en pacientes con EM, donde se ha observado una mayor tendencia hacia la exacerbación de la enfermedad en estos pacientes comparado con el grupo placebo.</p>

Tabla 19: Conclusiones de cada artículo revisado. *Elaboración propia.*

ARTÍCULO	CONCLUSIONES
	También se han descrito nuevos casos de neuritis desmielinizante en pacientes con enfermedad de Crohn que habían recibido tratamiento con Infliximab, así como algún caso de neuropatía óptica anterior bilateral relacionada también con el mismo fármaco.

ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE IMÁGENES, PUBLICACIÓN Y DATOS MÉDICOS DE INFORMACIÓN PERSONAL

Descripción del procedimiento, objetivos del procedimiento y beneficios que se esperan

La toma de imágenes (fotografía y videofilmación) así como la divulgación de datos de la historia clínica, son un método útil para el estudio de los problemas clínicos de los pacientes. Los datos grabados pueden ser analizados y discutidos con otros profesionales facilitando no sólo un mejor diagnóstico de la enfermedad sino también la recogida de ideas nuevas acerca de la patología a analizar. Además, la posibilidad de registrar imágenes a lo largo del tiempo es de gran utilidad para analizar si la evolución de la enfermedad es favorable o desfavorable. Por otro lado, su difusión médica permite la formación de otros profesionales que puedan tratar casos similares en el futuro.

Otras consideraciones

Las imágenes y datos personales reproducidos serán utilizados exclusivamente con finalidad científica médica. Se intentará en todo lo posible mantener el anonimato de la identidad en el texto y en las imágenes. Sin embargo, no se puede garantizar el anonimato completo. Asimismo, se garantiza el cumplimiento de todas las medidas de seguridad que exige la normativa actual y se preserva la posibilidad de revocar este consentimiento ejercitando sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a la difusión y empleo de las imágenes en cualquier momento y sin necesidad de ninguna explicación.

Tras considerar esta información, solicitamos su consentimiento. Si después de leer este documento le queda alguna duda, no deje de realizar las preguntas que considere oportunas.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

NOMBRE DEL PACIENTE: _____
Nº de SIP

He sido informado de forma satisfactoria por el Dr/Dra. _____
Doy mi consentimiento para que el material de la historia clínica, imágenes y cualquier otro tipo de información, sean compartidos con otros profesionales o publicado en una revista médica o congreso médico que los autores consideren pertinentes exclusivamente con fines científicos y docentes.

En..... a de de 2.....

Nombre del paciente o Representante y/o Tutor del paciente:

DNI:

Firma del paciente:

Nombre del Médico:

DNI:

Firma del Médico:

REVOCACIÓN

D./Dña.: _____, con DNI/Pasaporte nº _____

D./Dña. _____, con DNI/Pasaporte nº _____ como Representante y/o Tutor del paciente

REVOCO el consentimiento prestado en fecha de de 2....., para la publicación de imágenes y datos de información personal de mi historia clínica.

Firma del paciente/representante y/o tutor

ANEXO 5. COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN



CEIm: 03/2021

D. Alberto Parra Gasent Vicepresidente del **Comité de Ética de la Investigación con medicamentos** del Departamento Arnau de Vilanova-Llíria de Valencia

INFORMA

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Hospital Arnau de Vilanova, en su sesión ordinaria del día **24 de Febrero de 2021** (acta 02/2021), y una vez estudiada la documentación presentada por los Dres. **ISABEL ESTURI NAVARRO** y **CARLOS PERLA MUEDRA** en calidad de Investigadores Principales, del servicio de Oftalmología y Neurología del Hospital Arnau de Vilanova-Llíria; tiene a bien informar que el proyecto de investigación titulado: **“Proyecto de revisión Bibliográfica Retrospectiva de los siguientes cinco casos identificados con distintas patologías y signos clínicos neuro-oftalmológicos”**:

- 1) Revisiones de manifestaciones oftalmológicas por la lesión de la vía óptica en craneofaringioma.
- 2) Revisión de Neuropatía Óptica Tóxica por Infliximab.
- 3) Revisión de Manifestaciones neurooftalmológicas del Ictus Isquémico localizado en el cuerpo geniculado lateral de la vía óptica.
- 4) Revisión de signos clínicos oculares en la miastenia gravis.
- 5) Revisión del Síndrome de Tolosa Hunt del ápex orbitario.

Se emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización de dicho proyecto, en el Hospital Arnau de Vilanova-Llíria.

Y para que conste, lo firma en Valencia con fecha 24 de Febrero del 2021.



Fdo.: D. Alberto Parra Gasent

Vicepresidente del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos.



DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA – ARNAU DE VILANOVA – LLÍRIA
Sant Climent, 12 · 46015 València · Telèfon 961-976000

ANEXO 6. PÓSTER DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

NEUROPATÍA ÓPTICA POR INFLIXIMAB. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Autora: Leire Larraza Lorenzo¹

¹Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir Grado en Medicina.

Directora: Isabel Esturi Navarro²

²Servicio de Oftalmología del Hospital Arnau de Vilanova

INTRODUCCIÓN

La NEURITIS ÓPTICA por Infliximab consiste en una inflamación del nervio óptico causada como efecto adverso de dicho fármaco y provoca una disminución de la agudeza visual.

Tratamiento con fármacos Anti TNF- α (Infliximab): terapia revolucionaria para enfermedades reumáticas inflamatorias (AR) o EC, pero pueden provocar efectos desmielinizantes, por lo que se estudia posible relación entre uso de Anti TNF- α y la desmielinización.

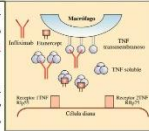


Figura 1: Mecanismo de acción Anti TNF- α

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS: Paciente tratado con Infliximab por EC, presentó una **Neuritis Óptica secundaria al Infliximab**.

OBJETIVOS:

Relatar un caso clínico de Oftalmología y Neurología del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.
Revisión bibliográfica sobre Neuritis Óptica como fenómeno adverso del uso de Infliximab.
Analizar datos: establecer coincidencias/discrepancias con caso clínico, determinar certezas y/o controversias y elaborar conclusiones.

MATERIAL Y MÉTODOS

BUSQUEDA en *Title/Abstract*, términos: Neuropatía, NO, Infliximab, EC y Anti TNF- α (AND, OR, NOT). Búsquedas directas y referenciales en *Pubmed, WOS, SCI* y Google Académico.

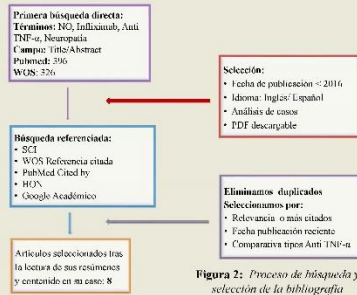


Figura 2: Proceso de búsqueda y selección de la bibliografía

Tabla 1: Datos de casos clínicos de la bibliografía

Autor	Diagnóstico	Fármaco	Signo	Evaluación
Chan J.W. et al.	EC	Infliximab 5mg/kg Total 210mg	Visión borrosa bilateral repentina con defectos campo visuales	CC AV I (No recuperó) Lit. (10 + 31)
De Carvalho J.F. et al.	AR, EC	Infliximab 150 mg/semana	Visión borrosa y hemianopsia optocéntrica	CC Recupera AV - Lit. (11 + 41)
B. Alexandre et al.	EC	Infliximab, Adalimumab, Etanercept	Dolor ocular AV I Visión borrosa	Lit. 56% Recupero 33% [1] Rec. Parcial
Kemanetzoglou et al.	PA, EA, AR, EC	Infliximab, Adalimumab, Etanercept	Síntomas neurológicos	36% Recupero 21% [1] Rec. Parcial 78% No recuperó
Landais et al.	AR	Infliximab	AV I rápida Exoftalmos Dolor ocular	AV I 90% OD, 10% OI
García-Medina et al.	AR	Infliximab 5mg/kg intravenoso	Pérdida visión brusca	AV I CV sin progresión Lit. Pérdida vis. Irrevers.
E. Nicoletti Susanna et al.	EC	Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab	Síntomas neurológicos	60% Recupero
Bilalaguren A et al.	AR	Infliximab	AV I brusca	CC Recupera AV - Recupera CV I

Tabla 2: Evolución AV

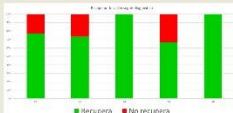
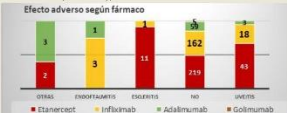


Tabla 3: Efectos según Anti TNF- α



RESULTADOS

Varón de 58 años con Enfermedad de Crohn.

Clinica: **visión borrosa y alteraciones visuales repentinas** tras 2 goteros de Infliximab, diagnosticado de posible neuritis óptica en OD secundaria a dicho fármaco.

EXPLORACIONES:

DPAR (Defecto pupilar aferente relativo) en OD.

CV OD: **escotoma** (figura 3). PEV OD: **latencia del componente P100 alargada** y amplitud levemente disminuida (sugestivo de desmielinización) (figura 5).

OCT OD: **pérdida de CFNR** (figura 6). Retinografía OD: papila con discreta palidez temporal (figura 7).

RMN, ECG, analítica y estudio vascular son normales (se descartan otras causas de NO).

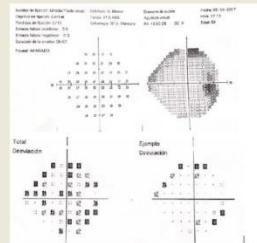


Figura 3: CV OD escotoma.

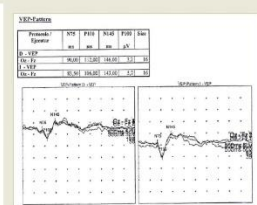


Figura 4: PEV latencia del componente P100 alargada en OD.

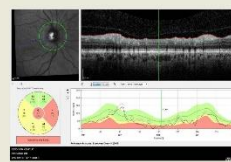


Figura 5: OCT OD progresión en pérdida CFNR.



Figura 6: Retinografía OD: papila con discreta palidez temporal.

DISCUSIÓN

SIN discrepancias relevantes entre nuestro paciente y el resto de los pacientes de la bibliografía sobre edad, diagnóstico previo, clínica, tratamiento y evolución.

Existen dudas sobre cuál debe ser la **pauta de administración idónea**, o si deben prescribirse fármacos inmunosupresores de forma concomitante para mejorar eficacia o reducir efectos adversos, o si se deben modificar las indicaciones de los Anti TNF- α .

En estudio para pacientes de EII, la NO se desarrolló con frecuencia similar entre los tratados con DMARD y los expuestos a biológicos. Sobre EC, **no** hay resultados concluyentes, por el escaso número de pacientes incluidos, heterogeneidad de características basales y corto seguimiento.

¿Es determinante la **relación temporal** entre NO e infusión de Infliximab, **SIN** otra etiología identificable?

CONCLUSIONES

Existe incertidumbre de si ciertos fármacos Anti TNF- α (Infliximab), producen efectos adversos desmielinizantes (NO), en pacientes con LC o AR.

En contra: baja incidencia de efectos adversos, posible coincidencia, desenmascaran enfermedades desmielinizantes latentes (EM) o pacientes propensos a desmielinización.

A favor: Variedad de efectos adversos oculares. **Relación temporal.** La mejoría de visión tras interrumpir Anti TNF- α , indica muy probable relación entre el fármaco y la desmielinización.

Se mantienen indicaciones para los Anti TNF- α , pero conviene **vigilar** el estado ocular tras Anti-TNF- α por posible NO, más, en pacientes con antecedentes o enfermedad desmielinizante. Si clínica sospechosa, **interrumpir fármaco**.

La **evolución** suele ser **favorable**, la mayoría recuperan visión parcial o total, pero es crucial la **detección temprana**, la NO es grave y puede provocar pérdida de visión irreversible (Tabla 2).

Etanercept es el fármaco Anti TNF- α con más efectos de NO. Y la NO el efecto adverso más frecuente (Tabla 3).

Nuestro paciente sin otras etiologías identificables, recupera AV. Es **MUY PROBABLE** que la Neuritis Óptica sea un **EFFECTO ADVERSO** del INFLIXIMAB.

NEUROPATÍA ÓPTICA POR INFLIXIMAB. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Autora: Leire Larraza Lorenzo¹

¹Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir Grado en Medicina.

Directora: Isabel Esturi Navarro²

²Servicio de Oftalmología del Hospital Arnau de Vilanova

INTRODUCCIÓN

La **NEURITIS ÓPTICA** por Infiximab consiste en una **inflamación del nervio óptico** causada como efecto adverso de dicho fármaco y provoca una **disminución de la agudeza visual**.

Tratamiento con fármacos **Anti TNF- α** (Infiximab): terapia revolucionaria para enfermedades reumáticas inflamatorias (AR) o EC, pero pueden provocar **efectos desmielinizantes**, por lo que se estudia **posible relación** entre uso de **Anti TNF- α** y la desmielinización.

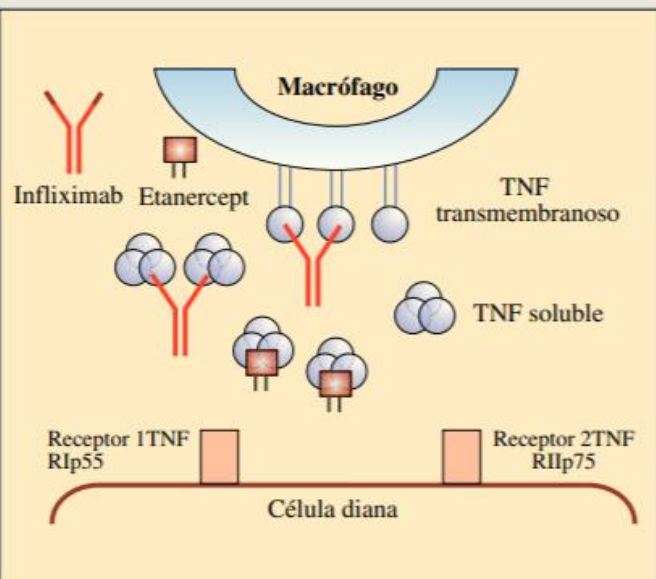


Figura 1: Mecanismo de acción Anti TNF- α

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS: Paciente tratado con Infiximab por EC, presentó una **Neuritis Óptica secundaria al Infiximab**.

OBJETIVOS:

Relatar un caso clínico de Oftalmología y Neurología del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.

Revisión bibliográfica sobre Neuritis Óptica como fenómeno adverso del uso de Infiximab.

Analizar datos: establecer **coincidencias/discrepancias** con caso clínico, determinar certezas y/o controversias y elaborar **conclusiones**.

MATERIAL Y MÉTODOS

BÚSQUEDA en *Title/Abstract*, términos: Neuropatía, NO, Infiximab, EC y Anti TNF- α (AND, OR, NOT). Búsquedas **directas** y **referenciales** en *Pubmed*, *WOS*, *SCI* y Google Académico.

Primera búsqueda directa:
Términos: NO, Infiximab, Anti TNF- α , Neuropatía
Campo: Title/Abstract
Pubmed: 396
WOS: 326

Selección:

- Fecha de publicación < 2016
- Idioma: Inglés/ Español
- Análisis de casos
- PDF descargable

Búsqueda referenciada:

- SCI
- WOS Referencia citada
- PubMed Cited by
- HON
- Google Académico

Eliminamos duplicados
Seleccionamos por:

- Relevancia o más citados
- Fecha publicación reciente
- Comparativa tipos Anti TNF- α

Artículos seleccionados tras la lectura de sus resúmenes y contenido en su caso: **8**

Figura 2: Proceso de búsqueda y selección de la bibliografía

Tabla 1: Datos de casos clínicos de la bibliografía

Autor	Diagnóstico	Fármaco	Sígn	Evolución
Chan J.W. et al.	EC	Infiximab 3mg/kg Total 210mg	Visión borrosa bilateral repentinamente con defectos campo inferior.	CC. AV ↓ (No recupera) Lit. (10 ↑ + 3 ↓)
De Carvalho J.F. et al.	AR	Infiximab 150 mg/semana	Visión borrosa y hemianopsia ipsilateral.	CC Recupera AV ↑ Lit. (11 ↑ + 4 ↓)
B. Alexandre et al.	EC CU	Infiximab, Adalimumab, Etanercept	Dolor ocular AV ↓ Visión borrosa	Lit: 56% ↑ Recuperado 33% ↓ Rec. Parcial
Kemanetzoglu et al.	PsA, EA AR, EC	Infiximab, Adalimumab, Etanercept	Síntomas neurológicos	36% ↑ Recuperado 21% ↓ Rec. Parcial 28% No recupera
Landais et al.	AR	Infiximab	AV ↓ rápida Escotoma central Dolor ocular	AV ↑ 9/10 OD, 10/10 OI.
García-Medina et al.	AR	Infiximab 3mg/kg Intravenoso	Pérdida visión ↓ brusca	AV ↑, CV sin progresión Lit: Pérdida vis. Irrevers.
F. Nicoletta Susanna et al.	EC	Etanercept, Infiximab, Adalimumab, Golimumab y Certolizumab	Síntomas neurológicos	60% ↑ Recuperado
Bidaguren A et al.	AR	Infiximab	AV ↓ brusca	CC Recupera AV ↑ Recupera CV ↑

Tabla 2: Evolución AV

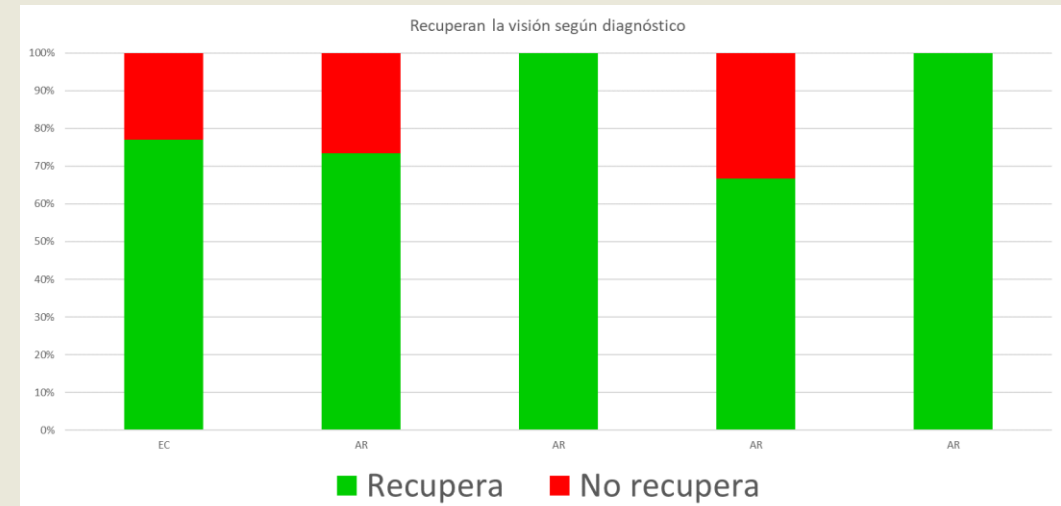
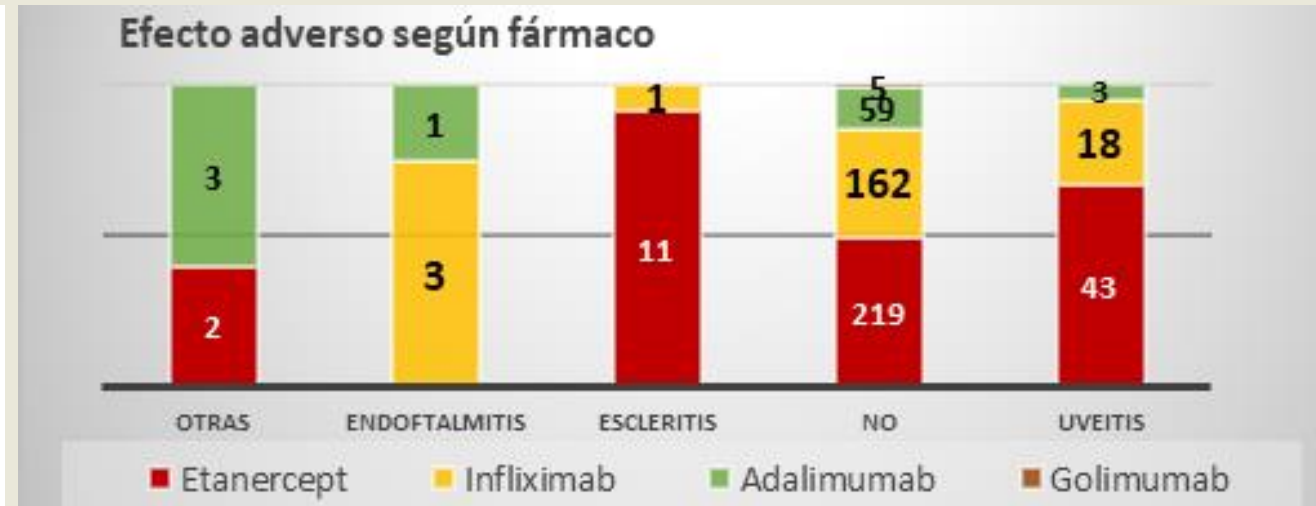


Tabla 3: Efectos según Anti TNF- α



RESULTADOS

Varón de 58 años con **Enfermedad de Crohn**.

Clínica: **visión borrosa y alteraciones visuales repentinas** tras 2 goteros de **Infiximab**, diagnosticado de posible **neuritis óptica en OD** secundaria a dicho fármaco.

EXPLORACIONES:

DPAR (Defecto pupilar aferente relativo) en OD.

CV OD: **escotoma** (figura 3). PEV OD: **latencia** del componente **P100 alargada** y amplitud levemente disminuida (sugestivo de desmielinización) (figura 5).

OCT OD: **pérdida de CFNR** (figura 6). Retinografía OD: papila con **discreta palidez temporal** (figura 7).

RMN, ECG, analítica y estudio vascular son normales (se descartan otras causas de NO).

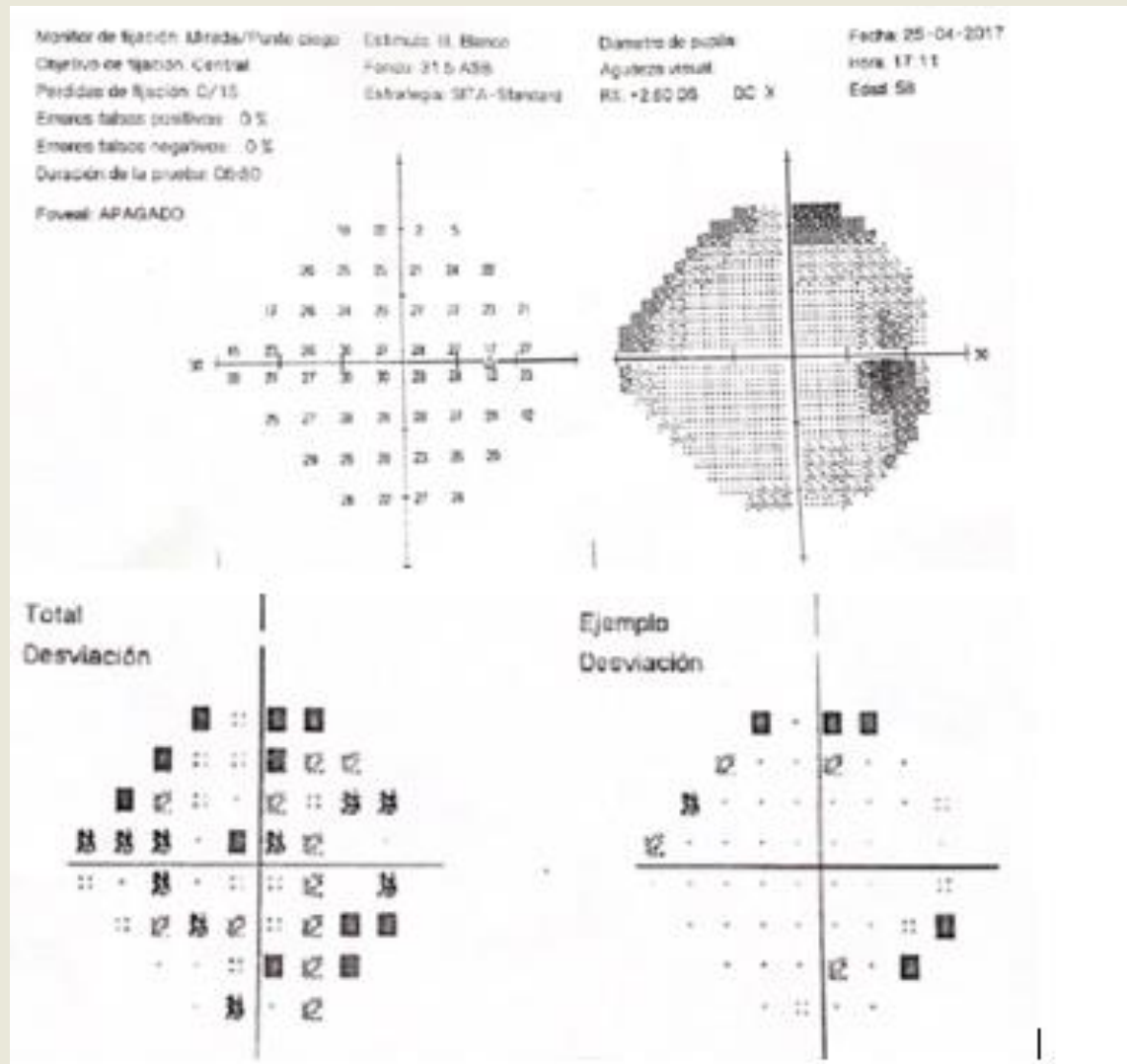


Figura 3 : CV OD escotoma .

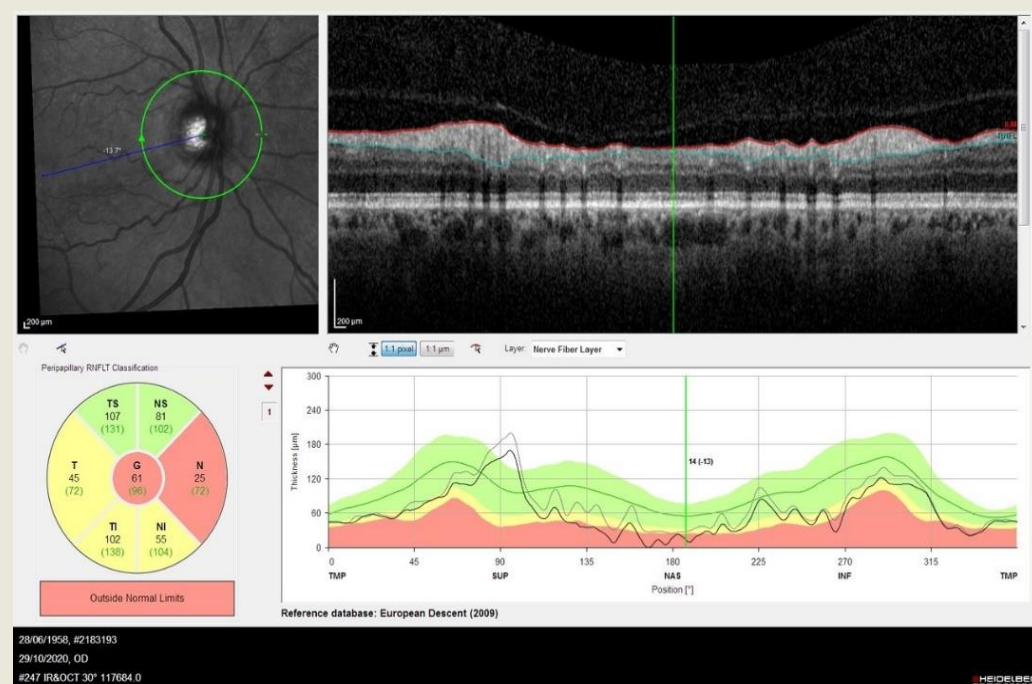


Figura 5: OCT OD progresión en pérdida CFNR.

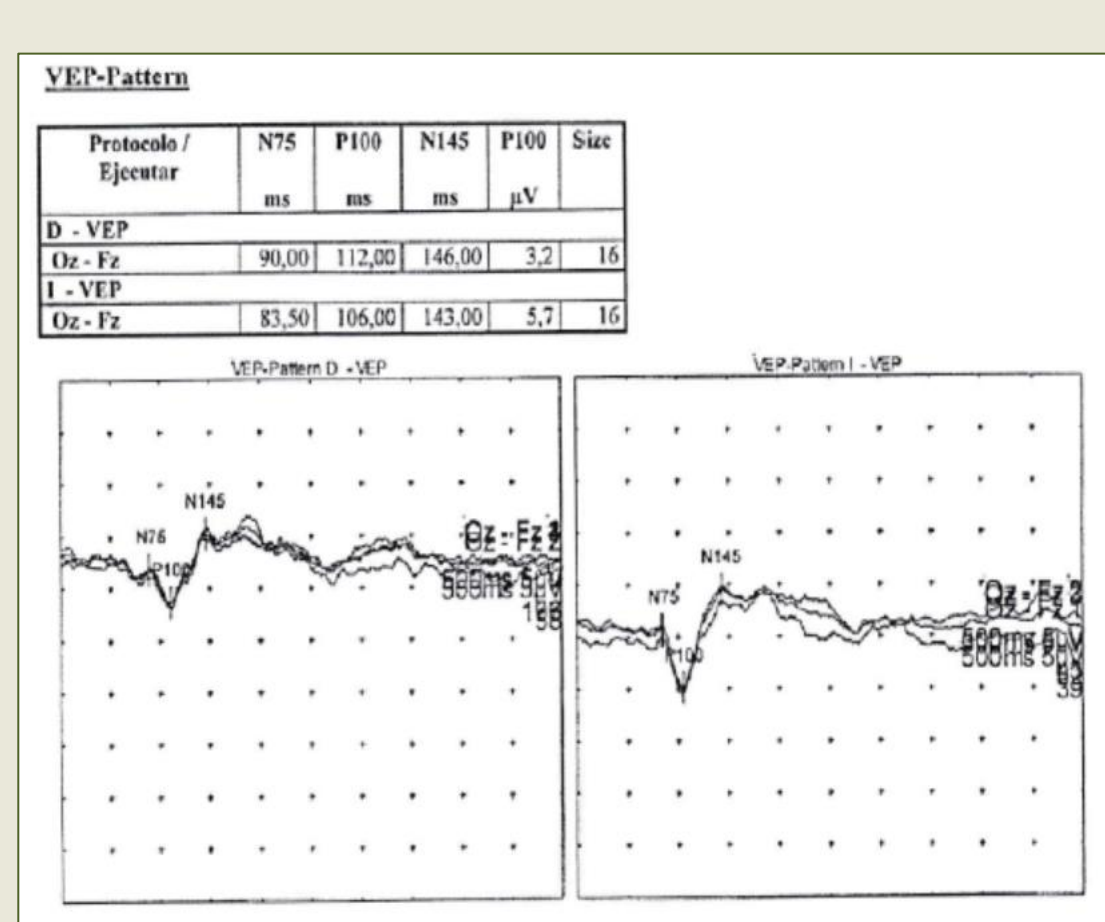


Figura 4: PEV latencia del componente P100 alargada en OD .



Figura 6: Retinografía OD: papila con discreta palidez temporal.

DISCUSIÓN

SIN discrepancias relevantes entre **nuestro paciente** y el **resto** de los pacientes de la bibliografía sobre edad, diagnóstico previo, clínica, tratamiento y evolución.

Existen dudas sobre cuál debe ser la **pauta de administración idónea**, o si deben prescribirse fármacos inmunosupresores de forma concomitante para mejorar eficacia o reducir efectos adversos, o si se deben **modificar las indicaciones** de los **Anti TNF- α** .

En estudio para pacientes de **EII**, la NO se desarrolló con **frecuencia similar** entre los tratados con **DMARD** y los expuestos a biológicos. Sobre **EC**, **no hay resultados** concluyentes, por el escaso número de pacientes incluidos, heterogeneidad de características basales y corto seguimiento.

¿Es determinante la **relación temporal** entre NO e infusión de **Infiximab**, **SIN** otra **etiología** identificable?.

CONCLUSIONES

Existe **incertidumbre** de si ciertos fármacos **Anti TNF- α** (**Infiximab**), producen **efectos adversos desmielinizantes** (**NO**), en pacientes con **EC** o **AR**.

En contra: baja incidencia de efectos adversos, posible **coincidencia**, desenmascaran enfermedades desmielinizantes **latentes** (EM) o pacientes **propensos** a desmielinización.

A favor: Variedad de efectos adversos oculares. **Relación temporal**. La **mejoría de visión** tras interrumpir Anti TNF- α , indica muy probable **relación** entre el fármaco y la desmielinización.

Se mantienen indicaciones para los Anti TNF- α , pero conviene **vigilar** el **estado ocular** tras Anti-TNF- α por posible NO, más, en pacientes con antecedentes o enfermedad desmielinizante. Si clínica sospechosa, **interrumpir fármaco**.

La **evolución** suele ser **favorable**, la mayoría recuperan visión parcial o total, pero es crucial la **detección temprana**, la NO es grave y puede provocar pérdida de visión irreversible (*Tabla 2*).

Etanercept es el fármaco Anti TNF- α con **más efectos de NO**. Y la **NO** el efecto adverso más frecuente (*Tabla 3*).

Nuestro paciente sin otras etiologías identificables, recupera AV. **Es MUY PROBABLE** que la **Neuritis Óptica** sea un **EFEECTO ADVERSO** del **INFLIXIMAB**.